



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

“ASOCIACIÓN ENTRE LACTANCIA MATERNA
Y EL RIESGO DE DESARROLLAR LEUCEMIA
AGUDA EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN,
RESIDENTES DE LA CIUDAD DE MÉXICO”.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS EN EL CAMPO DE
CONOCIMIENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
Y CAMPO DE ESTUDIO PRINCIPAL EN
E P I D E M I O L O G I A
P R E S E N T A:
LIC. ENF. JANET FLORES LUJANO.

TUTOR: D. en C. JUAN MANUEL MEJÍA ARANGURÉ
COTUTOR: M. en C. MANUEL C. ORTEGA ALVAREZ

MÉXICO, D.F.

2007





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



**“ASOCIACIÓN ENTRE LACTANCIA MATERNA Y EL RIESGO DE
DESARROLLAR LEUCEMIA AGUDA EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN,
RESIDENTES DE LA CIUDAD DE MÉXICO”.**

Tesis que para obtener el grado de: Maestro en Ciencias en el Campo de Conocimiento en Ciencias de la Salud y Campo de Estudio Principal en Epidemiología presenta la:

Lic. Enf. Janet Flores Lujano

Tutor: D. en C. Juan Manuel Mejía Aranguré

México D.F. 2007.

COLABORADORES:

Fajardo-Gutiérrez A¹, Ortega-Álvarez MC¹, Pérez-Saldivar ML¹, Ortega-Balderas ML¹, Bernaldéz-Ríos R¹, Del Campo-Martínez MA², Medina-Sansón A³, Paredes-Aguilera R⁴, Martínez-Avalos A⁵, Romero-Guzmán L⁵, Palomo-Colli MA³, García-Escamilla S⁶, Mejía-Rojas MC⁷, Rojas-Coria MA⁸, y Mejía-Aranguré JM¹.

INSTITUCIONES Y HOSPITALES PARTICIPANTES

Los cuales colaboraron a través de sus directivos, Jefaturas de Educación e Investigación y Servicios de Hematología.

- **Instituto Mexicano del Seguro Social**

¹Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

²Hospital General Centro Médico La Raza.

- **Secretaría de Salud**

⁴Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

⁵Instituto Nacional de Pediatría.

- **Escuelas de Educación Especial**

⁶Fundación John Langdon Down A.C

⁷Fundación CEDAC

⁸Fundación CTDUCA

1. AGRADECIMIENTOS

Agradezco a cada uno de las personas responsables de las instituciones para la realización de este trabajo. Al Dr. Arturo Fajardo jefe de la Unidad de Investigación en Epidemiología. A las Escuelas de Educación Especial por su colaboración y apoyo brindado durante éste tiempo, Maestra Sylvia García de la Fundación John Lagdon Down, la Lic. María de los Ángeles Rojas de la Fundación CTDUCA y la Lic. María del Carmen Mejía de la Fundación CEDAC. A todos ellos muchas gracias.

Agradezco a mi Tutor Dr. Juan Manuel Mejía Aranguré por todo el apoyo, amistad, consejos y sus oraciones me ha brindado a lo largo de este tiempo.

Agradezco enormemente a mis padres David y Socorro por estar conmigo, por su apoyo a lo largo de mi vida, por sus oraciones, pero sobre todo por ser mis padres. Papis los amo

Agradezco a mi familia porque el apoyo brindado en todas las etapas de mi vida. A todos ustedes gracias.

Agradezco a mis amigos Manuel, Marilú, Luisa, Ericka por sus oraciones, por su amistad y apoyo en oración, los quiero mucho.

Agradezco a mi Padre celestial por la nueva vida que me ha regalado, por su misericordia, paciencia pero sobre todo por su gran amor incomparable, gracias Señor. *“Jehová es mi pastor; nada me faltará. En lugares de delicados pastos me hará descansar; junto a aguas de reposo me pastoreará...” Salmo 23*

2. FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo se realizó gracias al financiamiento de las siguientes instituciones:

- **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT)**

Financiamiento del proyecto a través del Fondo Sectorial CONACyT-SALUD -2003-C01-102.

Beca para aspirante al grado de Maestro en Ciencias; de Marzo 2005 a Febrero 2007 con número de registro 194896.

- **INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL)**

Beca para aspirante a grado de Maestro en Ciencias, de Marzo 2005 a Febrero 2007 con el número de matrícula 99091924.

ÍNDICE

	PAG.
1. AGRADECIMIENTOS	0
2. FUENTES DE FINANCIAMIENTO	2
3. RESUMEN	3
4. ANTECEDENTES	4
5. MARCO TEÓRICO	13
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
7. HIPÓTESIS	18
8. OBJETIVOS	19
9. JUSTIFICACIÓN	20
10.METODOLOGÍA	22
10.1 Diseño	21
10.2 Criterios de inclusión y exclusión	21
10.3 Población	22
10.4 Tamaño de muestra	23
10.5 Descripción del modelo conceptual	24
10.6 Variables	28
10.7. Definición y operacionalización de variables	29
11.ESTANDARIZACIÓN DEL INSTRUMENTO	36
12.SERVICIOS PARTICIPANTES	37
13.DESCRIPCIÓN GENERAL DEL TRABAJO	38
14.ANÁLISIS	39

ÍNDICE

	PAG.
15.FACTIBILIDAD	40
16.ASPECTOS ÉTICOS	40
17.RECURSOS	41
17.1 Financieros	41
17.2 Materiales	41
17.3 Humanos	42
18.RESULTADOS	43
19.DISCUSIÓN	47
20.CONCLUSIONES	53
21.BIBLIOGRAFÍA	55
22.ANEXOS	63
22.1 Tablas de resultados	63
22.2 Carta de Consentimiento Informado	75
22.3 Instrumento	76

3. RESUMEN

Asociación entre lactancia materna y el riesgo de desarrollar leucemia aguda en niños con síndrome de Down residentes de la Ciudad de México.

Antecedentes: La leucemia aguda (LA) es el cáncer infantil más frecuente; México ha tenido un incremento importante en la incidencia. Aunque se han identificado algunos factores ambientales relacionados al desarrollo de esta enfermedad. Es importante destacar que se ha considerado a la lactancia materna como un factor protector para disminuir el riesgo de desarrollar LA durante la infancia. Los niños con síndrome de Down (SD) son altamente susceptibles a desarrollar LA y si esta es el resultado de una interacción entre la susceptibilidad a la enfermedad y la exposición a diferentes factores ambientales, el estudio de estos niños, es un modelo para evaluar esta asociación.

Objetivo General: Determinar si la lactancia materna en niños con síndrome de Down es un factor de protección para desarrollar leucemia aguda.

Material y Métodos: *Diseño:* Estudio de casos y controles. Casos: Niños menores de 15 años con SD y LA. Controles: Niños menores de 15 años con SD sin LA. Los casos fueron captados de Instituciones que atienden niños con LA de la Ciudad de México: (IMSS y SSA). Controles: Se obtuvieron de escuelas de educación especial. *Variables:* Dependiente: Leucemia aguda. Independiente: Lactancia materna, infecciones tempranas, hospitalización por infecciones tempranas. De control: Peso al nacimiento del niño, antecedentes familiares con cáncer, enfermedades alérgicas del niño, edad de la madre al nacimiento del niño, nivel socioeconómico, tabaquismo y consumo de alcohol padres. *Análisis:* Se realizó un análisis simple, bivariado y un análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre las diferentes variables de estudio y obtener un modelo que nos permitió identificar los factores asociados al desarrollo de LA en niños con SD.

Resultados: Se analizaron 57 casos y 218 controles menores de 15 años de edad. Se identificaron 45 casos (79.2%) con leucemias agudas linfoblásticas, el resto correspondió a leucemias agudas mieloblásticas. Usando el análisis de regresión logística, se observó un riesgo moderado para LA y la no lactancia materna con una razón de momios (RM) de 1.23 con un intervalo de confianza (IC) al 95% (IC 95%) 0.63–2.38, para infecciones tempranas durante el primer año de vida con una RM de 1.47 (IC 95% 0.72-2.99), sin embargo, el riesgo fue mayor para hospitalización por infección durante el primer año de vida del niño con RM de 3.78 (IC 95% 1.69-8.44), este modelo se ajustó por las variables: sexo del niño, tabaquismo y alcoholismo de los padres antes del embarazo, antecedentes familiares de cáncer, peso del niño al nacimiento, nivel de hacinamiento, alergias del niño y edad de la madre al embarazo.

Conclusión: Se puede concluir que los niños que no son lactados y que además presentan infecciones durante el primer año de vida son factores asociados al desarrollo de LA, aumentando el riesgo increpen cuando el niño fue hospitalizado por alguna infección durante ese primer año de vida en niños con SD.

4. ANTECEDENTES.

Las leucemias agudas son el cáncer más frecuente en niños menores de 15 años; en la Ciudad de México representan alrededor del 40% de todas las neoplasias, mientras que en otros países representan entre el 30 y 34%^{1,2}. Actualmente se reconoce que la frecuencia mundial de LA se ha incrementando^{3,4}. En la Ciudad de México este fenómeno no ha sido la excepción, encontrándose un aumento en la incidencia de leucemia aguda linfoblástica (LAL), de 1982 a 1991, en 1982 se reportó una tasa de incidencia de 7.75 casos por millón y para 1991 se alcanzó una tasa de 22.19 por millón, en niños menores de 15 años de edad residentes del Distrito Federal⁵. Para el periodo de 1992-1993 se reportó una incidencia de LA de 34 casos por millón⁶. Para el periodo de 1996 a 2000 se reporta una tasa de 58.4 casos por millón en niños menores de 15 años derechohabientes del Seguro Social⁷.

Definición de la Enfermedad:

Las LA se definen como un grupo de enfermedades monoclonales que se caracterizan por un crecimiento incontrolado de las formas celulares inmaduras de los componentes de la sangre llamados blastos⁸. Dependiendo de la estirpe celular afectada se pueden diferenciar en leucemias agudas linfoblásticas, mieloblásticas e indiferenciadas⁹. En los niños entre dos y quince años, la LAL es el tipo de leucemia aguda más común, representando cerca del 85% de los casos, las LAM representan un poco más del 14% y las no diferenciadas ocupan el 0.8%⁵.

Factores de riesgo para el desarrollo de leucemias agudas en niños.

Reportes internacionales describen un gran número de factores ambientales que se encuentran relacionados al desarrollo de LA en niños. Dos revisiones hablan de diferentes factores relacionados con esta enfermedad. Factores en el niño: sexo masculino, edad entre 2 y 5 años, raza blanca, peso al nacimiento mayor de 3500 gramos, ser primogénito, infecciones postnatales, algunos alimentos, profilaxis en el recién nacido con vitamina K, uso postnatal de cloranfenicol, agentes de quimioterapia, exposición del niño a insecticidas. Factores maternos: la radiación ionizante *in útero*, la radiación ionizante postnatal (terapéutica), pérdidas fetales previas al embarazo, edad materna al embarazo (mayor de 35 años), tabaquismo previo y durante el embarazo, consumo materno de alcohol durante el embarazo, uso materno de drogas antes del embarazo. Factores ambientales: exposición ocupacional de los padres, campos electromagnéticos, exposición de los padres a benceno e insecticidas y exposición a radón y Sociales: el nivel socioeconómico alto¹⁰⁻¹².

En niños residentes de la Ciudad de México se han identificado factores asociados al desarrollo de LA. En el caso del niño: los antecedentes familiares de cáncer, peso al nacimiento mayor de 3500 gramos, exposición a insecticidas, en relación con factores maternos: historia de abortos previos al embarazo del niño y aspectos ambientales: la exposición a fertilizantes y vivir cerca de cables de alta tensión^{13,15}. Estos factores son similares a los reportados en la literatura internacional^{14,16,17}.

También se han estudiado otros factores que tienen que ver con los hábitos y el estilo de vida¹⁴; donde se ha encontrado que los niños que viven en barrios de alto nivel socioeconómico tienen un mayor riesgo para desarrollar leucemia^{14,15}; algunos autores señalan que esto apoya la posibilidad de una etiología infecciosa.

Hábitos (tabaco y alcohol).

En relación a los hábitos se han estudiado el uso del tabaco y del alcohol por parte de los padres^{13,14}; sin poderse encontrar hasta la fecha datos concluyentes. En la leucemia mieloblástica aguda del adulto, el tabaco se considera un importante factor de riesgo^{18,19}; sin embargo; en diferentes estudios realizados en niños no se ha encontrado asociación²⁰⁻²².

En algunos estudios han existido algunas limitaciones en aspectos metodológicos debido a que los diseños utilizados en sus estudios no fueron como tal, para buscar la asociación con el uso del tabaco y también es posible que en los estudios se hayan presentado sesgos de selección²³⁻²⁵.

En un estudio de niños con síndrome de Down de casos y controles, se encontró una asociación entre tabaquismo pasivo del niño y leucemia con una razón de momios (RM) de 2.42 y un Intervalo de confianza (IC) al 90% de 1.03-5.69 y con el tabaquismo activo del padre un año previo a la concepción del niño con una RM de 4.9 (IC 90% 1.07-22.0) y de 4.25 (IC 90% 1.02-17.67) cuando el padre fumaba <6 cigarrillos/día y >6 cigarrillos/día respectivamente. También se encontró un riesgo importante cuando en el hogar existía exposición a derivados del petróleo con una RM de 4.02 (IC 90% 1.5-10.79)²⁶.

En relación al uso del alcohol se señala como un posible factor de riesgo para la leucemia mieloblástica, pero no para la linfoblástica, se ha encontrado con mayor frecuencia asociaciones con el consumo del alcohol por la mamá durante el embarazo²⁷. Hay evidencias que señalan que los niños de mamás que ingirieron alcohol durante el embarazo, tuvieron una mayor frecuencia de mutaciones en linfocitos al momento del nacimiento²⁸. El alcohol, en particular el vino, es un inhibidor de la topo isomerasa II;

estos inhibidores están relacionados de forma importante en el desarrollo de leucemias agudas en los lactantes²⁹.

Infecciones durante el primer año de vida.

Un factor que se ha considerado como muy importante para explicar la causalidad de la leucemia, y en particular de la LAL, es la presencia infecciones durante el primer año de vida tales como infecciones en vías respiratorias, gastrointestinales, gripas, asma, enfermedades exantemáticas (varicela, sarampión, parotiditis), etc.^{30,31}. En diferentes estudios se ha encontrado que los niños que padecen estas infecciones tempranas tienen un menor riesgo de desarrollar LAL^{32,33}, aunque los resultados no han sido consistentes^{34,35}.

Greaves y cols. Propone una hipótesis sobre la patogénesis de la LA, el cual plantea que ocurre en 2 eventos, el primer evento se presenta en la etapa intrauterina, es decir, durante el desarrollo del niño, sus células (células precursoras B) pueden presentar una mutación espontánea (por ejemplo un daño cromosomal inducido por una exposición materna a agentes ambientales) y el segundo evento sería en la etapa postnatal, cuando el niño presente infecciones tardías (después del primer año de vida), provocando una respuesta inmunológica muy agresiva ante la infección trayendo como consecuencia una segunda mutación dando como resultado la aparición de LAL. Concluyendo que las infecciones tempranas son un factor protector para el desarrollo de LA, debido a que si el niño presenta infecciones recurrentes su sistema inmunológico madurará y evitará una proliferación excesiva de células previamente mutadas ante una infección tardía^{30,36,37}. Como ya se ha referido las leucemias representan una expansión clonal de los glóbulos blancos, puesto que estas actúan en el cuerpo humano como la primer defensa ante agentes infecciosos, y que normalmente son regulados por linfocitos, monocitos y neutrófilos, los cuales neutralizan y eliminan al agente patógeno.

Por lo tanto, una respuesta aberrante o anormal ante una infección podría llevar a una leucemia a través de la proliferación de células de la respuesta inmune o a un fracaso para refrenar la proliferación de células malignas.

A pesar del desarrollo teórico de esta hipótesis, los riesgos en los estudios han sido poco precisos, además de que se han utilizado diferentes técnicas para medir la presencia de infecciones durante el primer año de vida del niño, por lo que este factor requiere mayor investigación.

Lactancia materna

Se considera que la LM exclusiva debe ser proporcionada a los recién nacidos por lo menos hasta los 6 meses de edad y complementaria hasta los 2 años de edad, puesto que reduce hasta en un 50% la posibilidad de enfermarse en su primer año de vida. De acuerdo a datos suministrados por el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), estimaron que el abandono de la LM constituye un factor determinante en las muertes de un millón y medio de niños al año, ^{14,38-39} ..

La leche materna contiene factores que son activos (anticuerpos secretorios, leucocitos, carbohidratos) factores antiinflamatorios que regulan la respuesta del sistema inmune frente a la infección. Finalmente los niños que son amamantados exclusivamente con leche materna tienen menos enfermedades que aquellos que nunca fueron amamantados³⁹ .

Consecuentemente, los gastos totales en cuidados médicos son alrededor del 20% menos para los niños con lactancia completa frente a los que nunca fueron amamantados. Por consiguiente se enferman menos frecuentemente, disminuyendo, el ausentismo de la madre en el trabajo de aquellas compañías que tienen programas

establecidos de lactancia. Además, los costos médicos del empleador son menores y la productividad del empleado es mayor.

Reportes internacionales han señalado a la lactancia materna (LM) como un factor protector para el desarrollo de LA, sin embargo, los resultados carecen de consistencia.

Evidencias científicas demuestran los beneficios de la LM para salvar vidas así como su efecto para garantizar el desarrollo cognitivo y físico óptimos. Estas pruebas están resumidas en una publicación titulada “Beneficios de la Lactancia Materna: Un resumen de la evidencia”, que fue desarrollada por la Organización Panamericana de la Salud. Esta publicación resume el efecto de la LM sobre: 1) Morbilidad y mortalidad infantil, principalmente debida a infecciones diarreicas y respiratorias. 2) Enfermedades crónicas en particular la obesidad y la diabetes; 3) El desarrollo del niño y algunos efectos en la vida adulta, relacionados con el desarrollo intelectual, el riesgo de cáncer entre otros; 4) Los efectos sobre la salud materna, haciendo hincapié en los cánceres de la mama y ovario; 5) Los beneficios económicos y 6) Los beneficios ambientales⁴⁰.

Con respecto a la asociación entre la lactancia materna y el desarrollo de leucemia aguda, un estudio realizado David y cols en 1998, revisaron evidencias, acerca de una asociación entre la lactancia materna y el riesgo de leucemia y linfomas en la niñez, encontrando que el riesgo de leucemia era alrededor de un 30% más bajo en niños que eran amamantados por más de 6 meses de edad con una RM de 0.70 (IC 95% 0.59-0.82), estos resultados fueron similares para LAM, así mismo menciona la importancia que tiene en el desarrollo del sistema inmune ante la presencia de infecciones⁴¹..

Otro estudio realizado por Bener y cols. de casos y controles con un tamaño de muestra de 117 niños diagnosticados con LAL, enfermedad Hodgkin's y linfoma no Hodgkin's entre 2 y 14 años de edad, reportaron una RM de 2.8 (IC 95% 1.5-5.1) en

quienes fueron alimentados con seno materno por <6 meses comparado con quienes estaban siendo alimentados al seno materno por >6 meses. Esto es equivalente al 70% de disminución en el riesgo de los lactantes que fueron alimentados al seno materno por más de 6 meses⁴³.

En conclusión, se puede percibir que no es claro si la alimentación al seno materno tiene un papel de factor protector para el desarrollo de la LA infantil, debido a que los resultados reportados en los diferentes estudios son inconsistentes, además que algunos estudios no hicieron diferencia entre una lactancia materna exclusiva y/o una lactancia materna mixta. En algunos estudios compararon aquellos niños que habían sido lactados de forma exclusiva con aquellos que fueron lactados con leche artificial mostrando que tenían una mayor protección para las infecciones aquellos quienes eran lactados de forma exclusiva con leche materna.

Síndrome de Down y leucemia aguda.

El síndrome de Down (SD) es un factor que predispone al desarrollo de LA, tanto para LAL y LAM. Se ha propuesto que el estudio de los niños con SD que desarrollan LA, podría dar la pauta para entender la causalidad de esta enfermedad en los niños sin este síndrome: de todos los casos con LA, entre el 1.7% y el 4.2% tienen SD, quienes tienen un riesgo de 20 veces mayor de desarrollar LA, comparado con la población general^{44,45}, aunque ha sido reportado un riesgo hasta 50 veces mayor⁴⁶. Este riesgo sólo se observa en individuos menores de 20 años;⁴⁷ en los individuos mayores de esta edad, el riesgo de padecer cualquier enfermedad oncológica es menor al de la población general⁴⁸. Estos datos pueden estar relacionados a que los niños con SD tienen una mayor frecuencia de mutaciones somáticas espontáneas, pero este fenómeno ya no se

presenta en la etapa del adulto con SD, quienes tienen una menor frecuencia de mutaciones somáticas espontáneas que la población adulta en general⁴⁹.

Los mecanismos más frecuentes que predisponen el desarrollo de LA en niños con SD son: aumento de la fragilidad cromosómica, alteración de los mecanismos de reparación del DNA, alteraciones inmunológicas y aumento de la replicación viral^{50,51}. Por otro lado se ha propuesto que el contener tres copias del gen *acute myeloid leukemia* (AML), que se encuentra localizado en la zona crítica del SD en el cromosoma 21, es lo que aumenta la posibilidad de que estos niños desarrollen LA. Por otro lado, también se ha identificado que la familia de proto-oncogenes ETS localizado en el cromosoma 21; influyen en la mielopoyesis normal y su alteración podría influir en el desarrollo de LA^{46,49}

No obstante los mecanismos antes descritos, sólo el 2% de los niños con SD desarrollan LA^{46,50}. Es probable que el SD esté funcionando como un factor de susceptibilidad a la enfermedad, pero es necesario que tal factor se deba a diferentes exposiciones ambientales para que los niños puedan desarrollar una LA⁴⁴.

Dado que la LA pareciera ser la misma entre niños con SD y los niños sin este síndrome, no habría razones para pensar que los factores de riesgo que provocan la enfermedad no fueran los mismos en ambos grupos^{51,52}. El evaluar entonces la interacción entre los factores ambientales y el SD para desarrollar LA puede ser el mejor modelo para evaluar la interacción ambiente-susceptibilidad, además que el niño con SD es particularmente vulnerable a las infecciones, teniendo alterado la función de las células T y sus células NK tienen baja actividad. Recalcando este último aspecto, Taylor señala, si la LAL es una respuesta extraña a una infección, entonces el niño que tiene mayor riesgo de desarrollar LAL, es un niño que inherentemente tiene una mayor susceptibilidad a sufrir infecciones^{53,54}.

Por lo anterior, se propone evaluar esta asociación entre LA con LM e infecciones, considerando a una población diferente, niños con SD, debido a que este síndrome es uno de los más comunes comparado con otros síndromes que se han relacionado con la LA pero son enfermedades muy raras. Los niños con SD son un modelo natural que refleja una susceptibilidad para el desarrollo de esta enfermedad, por la predisposición genética (anormalidades cromosómicas) que presentan.

5. MARCO TEÓRICO.

Con base en lo anterior se puede señalar que LA es el resultado de la interacción de diferentes “fenómenos”¹: exposición, susceptibilidad y tiempo.

Al hablar de la exposición como un fenómeno lo que se pretende señalar es que existen evidencias de que las exposiciones ambientales provocan LA en la infancia; sin embargo, no se puede hablar de una sola exposición, ya que aún existen diferentes tipos de exposiciones. La exposición más consistente con el desarrollo de LA es la exposición *in útero* a radiaciones⁵⁵ y le siguen en consistencia las exposiciones ocupacionales⁵⁶, especialmente aquellas que tienen que ver con el uso de derivados del petróleo. No obstante existe otro tipo de exposiciones como son las biológicas, tal es el caso de los agentes infecciosos⁵⁷⁻⁵⁸, las químicas como pueden ser los alimentos contaminados con plaguicidas^{59,60}. Un aspecto necesario de resaltar es que muy pocos casos de LA pueden ser explicados por los factores de exposición que actualmente se conocen y sobre todo cuando se intentan explicar por un sólo factor.

El factor de susceptibilidad que más se acepta relacionado al desarrollo de LA y que resulta más importante, es el SD. Existen otros síndromes que se asocian con un alto riesgo de desarrollar LA como son el síndrome de Li-Fraumeni el cual consiste en un desorden hereditario dominante autosomal raro, y es una mutación en el gene supresor del tumor p53, el cual normalmente ayuda al crecimiento de células control⁵¹, el síndrome de Bloom, es una enfermedad congénita que se hereda de forma autosómica recesiva presentando inestabilidad cromosómica y se han localizado alteraciones en el cromosoma 15q26; la anemia de Fanconi es un trastorno hereditario poco frecuente en el cual la médula ósea no produce células sanguíneas, el síndrome de Diamond-Blacfan

¹Este término se ha preferido utilizar, para hacer alusión no a un sólo factor. En términos generales se puede señalar que un fenómeno se refiere a un conjunto de factores.

es una aplasia congénita eritrocítica, caracterizada por anemia y el síndrome de Swachman-Diamond, el cual consiste en una combinación de insuficiencia pancreática exocrina, falla de la médula ósea y disostosis metafisiaria, su origen se ha localizado en el cromosoma 7; entre otros, estos padecimientos representan un pequeño porcentaje del total de casos con LA^{61,62}.

Esto reviste gran importancia ya que un niño con una alta susceptibilidad a LA como lo es el niño con SD, al exponerse a un factor potencialmente leucemiogénico, es que ocurra dicha exposición en un momento en que aumenta la susceptibilidad a ese factor lo que puede determinar que ese niño desarrolle LA. Por consiguiente dos niños Down que se exponen al mismo factor de riesgo, lo que puede determinar que uno desarrolle LA y otro no, es que pase por un tiempo de mayor susceptibilidad.

Por último, habrá que considerar que no solamente la susceptibilidad puede determinar una respuesta anormal o normal hacia una infección, donde las células B sean más susceptibles a mutar, ya sea por una deficiencia de algún nutriente en particular, algún factor estresor; o bien un tiempo que puede estar biológicamente determinado. El pico de edad de la LAL (especialmente la LLAc) es entre los 2 y 4 años y la LAM no tiene un pico de edad claro en menores de 15 años. Greaves señala que es en esta edad donde un niño que ya presentó una mutación espontánea en la etapa intrauterina, está más predispuesto a desarrollar una segunda mutación, en respuesta a una infección durante el primer año de vida.⁶³⁻⁶⁵ Si se deja de lado esa hipótesis y se considera que durante los primeros tres años de la vida hay una gran producción de células pre B en el aparato inmunológico, esto por sí mismo, al encontrarse en un nivel de alta proliferación aumentaría el efecto de cualquier agente cancerígeno, desde un infeccioso hasta un químico⁶⁵⁻⁶⁷.

El aceptar que este tiempo donde el niño se vuelve más vulnerable a los agentes cancerígenos, es un tiempo biológicamente determinado, donde el tejido o el órgano afectado se encuentra en mayor proliferación, explicaría los picos de edad que aparecen en las diferentes neoplasias.^{68,69,70} Sin embargo este tiempo biológico de mayor vulnerabilidad explicaría solamente los casos de cáncer que aparecen en los picos de edad y la susceptibilidad momentánea podría explicar los casos que aparecen fuera de los picos de edad.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Enfoque Social

La palabra “cáncer” por si sola causa angustia en el ser humano. El diagnóstico de cáncer en uno de los integrantes de la familia genera un estrés además de problemas psicosociales dentro y fuera del núcleo familiar y aún más cuando ese integrante es menor de 15 años de edad; además la familia experimenta serias dificultades tanto económicas, sociales, intrafamiliares, de servicios de salud, desempleo, entre otros factores que desestabilizan este núcleo familiar.

El tratamiento de un niño con cáncer es costoso tanto para la familia afectada como para los Sistemas de Salud, respecto a la familia porque implica traslados de los familiares al hospital donde se atiende el niño, pago de hospedaje, alimentación, etc. y para los servicios de salud por los periodos de hospitalización, uso de personal médico y otros profesionales del área de la salud, el uso de exámenes de laboratorio y otras pruebas diagnósticas, administración de quimioterapia y uso de otros medicamentos, respectivamente⁸².

Por supuesto, la carga no sólo es monetaria, sino que el tratamiento resulta a menudo una carga sustancial de morbilidad, porque no todos los pacientes que completan la terapia disfrutan de una salud normal.

El tratamiento del paciente pediátrico con cáncer se estima aproximadamente en \$583,000.00 USD por año por cada caso en los EUA, en México específicamente, el tratamiento de LAL se estima en 14,545 dólares y para LAM en 62,855 dólares, por consiguiente en países en vías de desarrollo como México debe ser una prioridad prevenir los casos de cáncer infantil⁷¹.

Estos costos exceden aún más cuando el paciente pediátrico tiene una alteración genética como el Síndrome de Down (SD), pues además que es un niño que tiene 20 veces más de riesgo de desarrollar leucemia requiere de otros cuidados especializados por su propia alteración genética.

Enfoque Epidemiológico

Las leucemias agudas (LA) son el tipo de cáncer infantil más frecuente en niños menores de 15 años de edad; en la ciudad de México representan alrededor del 40% de todas las neoplasias, mientras que en otros países representan entre el 30 y 34%. El cáncer en México ocupa la segunda causa de muerte entre los 5 y 14 años de edad y el cuarto lugar en el grupo de 1 a 4 años de edad.

Actualmente México es una ciudad que presenta una de las tasas de incidencia de LA más altas del mundo, En población derechohabiente del IMSS se encontró una tasa de incidencia de 58.4 casos por millón para el periodo de 1996-2000, pero aún no se conocen las causas de este incremento en la incidencia de LA⁷.

Aún cuando no se conocen las causas ambientales de esta enfermedad, es posible que estos factores sólo puedan identificarse en una población susceptible a desarrollar LA. Los niños con SD tienen esta susceptibilidad, por lo que son un modelo natural para la identificación de factores ambientales relacionadas con LA.

Es importante señalar que los estudios para identificar factores de riesgo relacionados al desarrollo de LA son escasos.

No obstante existe evidencia de un factor que se ha considerado como protector para el desarrollo de LA, es la lactancia materna, la cual tiene un papel primordial durante el desarrollo del niño, sin embargo, los estudios realizados en población general son escasos e inconsistentes sobre el efecto de este factor.

Por otra parte nos encontramos con factores genéticos los cuales por sí solos no podrían explicar el desarrollo de esta enfermedad. Además, se plantea que la LA es el resultado de la interacción entre la carga genética y exposición a agentes ambientales. Pero aún, se desconocen las causas ambientales de esta enfermedad.

Considerando que los niños con SD tienen una mayor susceptibilidad a desarrollar LA, vulnerables al desarrollo de infecciones en el primer año de vida y que son lactados con menos frecuencia que los niños de la población general; este grupo de niños con SD son un modelo eficaz para evaluar si la alimentación al seno materno es un factor de protección al desarrollo de la enfermedad.

Por ello se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe relación entre el tiempo de lactancia materna en niños con síndrome de Down y leucemia aguda durante la infancia?

7. HIPÓTESIS:

Los niños con síndrome de Down que tienen un menor tiempo de lactancia materna son los que tienen más riesgo de desarrollar leucemia aguda durante la infancia.

8. OBJETIVOS:

Objetivo General:

Determinar si la lactancia materna en niños con síndrome de Down es un factor de protección para leucemia aguda

Objetivos específicos:

1. Medir la frecuencia y duración de lactancia materna en los niños con síndrome de Down y leucemia aguda
2. Medir la frecuencia y duración de lactancia materna en los niños con síndrome de Down sin leucemia aguda
3. Comparar la frecuencia y duración de lactancia materna en los niños con síndrome Down con y sin leucemia aguda.

9 JUSTIFICACIÓN.

En la Ciudad de México las LA ocupan más de la tercera parte de las neoplasias y se ha reportado un incremento importante específicamente en los casos de LAL.

El tratamiento del paciente pediátrico con cáncer es muy costoso, tanto para la familia afectada como para las instituciones de salud que atienden a estos niños. Por consiguiente en países en vías de desarrollo, como México, debe ser una prioridad prevenir los casos de neoplasias en la infancia.

El presente estudio pretende dar las bases para un entendimiento más preciso de la causalidad de LA, ya que tiene la ventaja de emplear una población altamente susceptible a LA como los niños con SD que permita identificar si la LM, puede estar involucrada en la prevención de dicho padecimiento. Además el promover la LM es una maniobra que no implica mayores costos a la familia y sin embargo podría beneficiar en muchos aspectos al binomio madre-hijo.

10. METODOLOGÍA

10.1 DISEÑO: Casos y Controles

Caso: Paciente con síndrome de Down y leucemia aguda que cumplan con los criterios de inclusión.

Control: Niños con síndrome de Down sin leucemia que cumplan con los criterios de inclusión.

10.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Criterios de Inclusión de los casos.

1. Que cumpla con el diagnóstico de LA y cariotipo de síndrome de Down.
2. Niños de cualquier sexo y menores de 15 años, diagnosticados con LA.
3. Que tenga diagnóstico de leucemia aguda a través de aspirado de médula ósea.
4. Ser residentes de la ciudad de México o área Metropolitana al momento del diagnóstico.
5. Que los padres acepten por escrito participar en el estudio.

Criterios de Inclusión de los controles.

1. Que cumpla con el cariotipo de síndrome de Down.
2. Que no tengan LA.
3. Niños que pertenezcan a escuelas de educación especial CTDUCA, John Langdon Down y CEDAC.
4. Que los padres acepten por escrito participar en el estudio

10.3 POBLACIÓN:

Los **casos** fueron obtenidos de los Hospitales del Distrito Federal que atienden niños con cáncer:

- 1) Hospitales de tercer nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social, donde se atienden a pacientes pediátricos con LA del Distrito Federal.
- 2) Hospitales de la Secretaría de Salud que atienden a pacientes pediátricos con LA del Distrito Federal:

∅ Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

∅ Instituto Nacional de Pediatría.

Los **controles** fueron obtenidos de escuelas de educación especial para niños con Síndrome de Down:

- 1) Fundación John Langdon Down
- 2) Fundación Centro de Terapia Educativa A.C. (CTDUCA)
- 3) Centro de Educación Down Asociación Civil (CEDAC)

10.4 TAMAÑO DE MUESTRA:

- Nivel de confianza: 95 %
- Poder estadístico: 80%
- Razón de momios: 3
- Proporción de no lactancia materna entre los controles: 17% con base a una Tesis de Licenciatura.
- Razón de controles por caso de 4:1
- Utilizando la siguiente fórmula se obtuvo un tamaño de muestra de⁹¹:
 - 188 controles
 - 47 casos

$$n' = \frac{[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{(r+1)P_M(1-P_M)} - Z_{1-\beta}\sqrt{rP_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{r(P_1 - P_2)^2},$$

donde $P_M = (P_1 + rP_2)/(r + 1)$.

$Z_{1-\alpha} = 1.96$ (0.05 para 2 colas)

$Z_{1-\beta} = 1.28$ (error 0.10 para 1 cola)

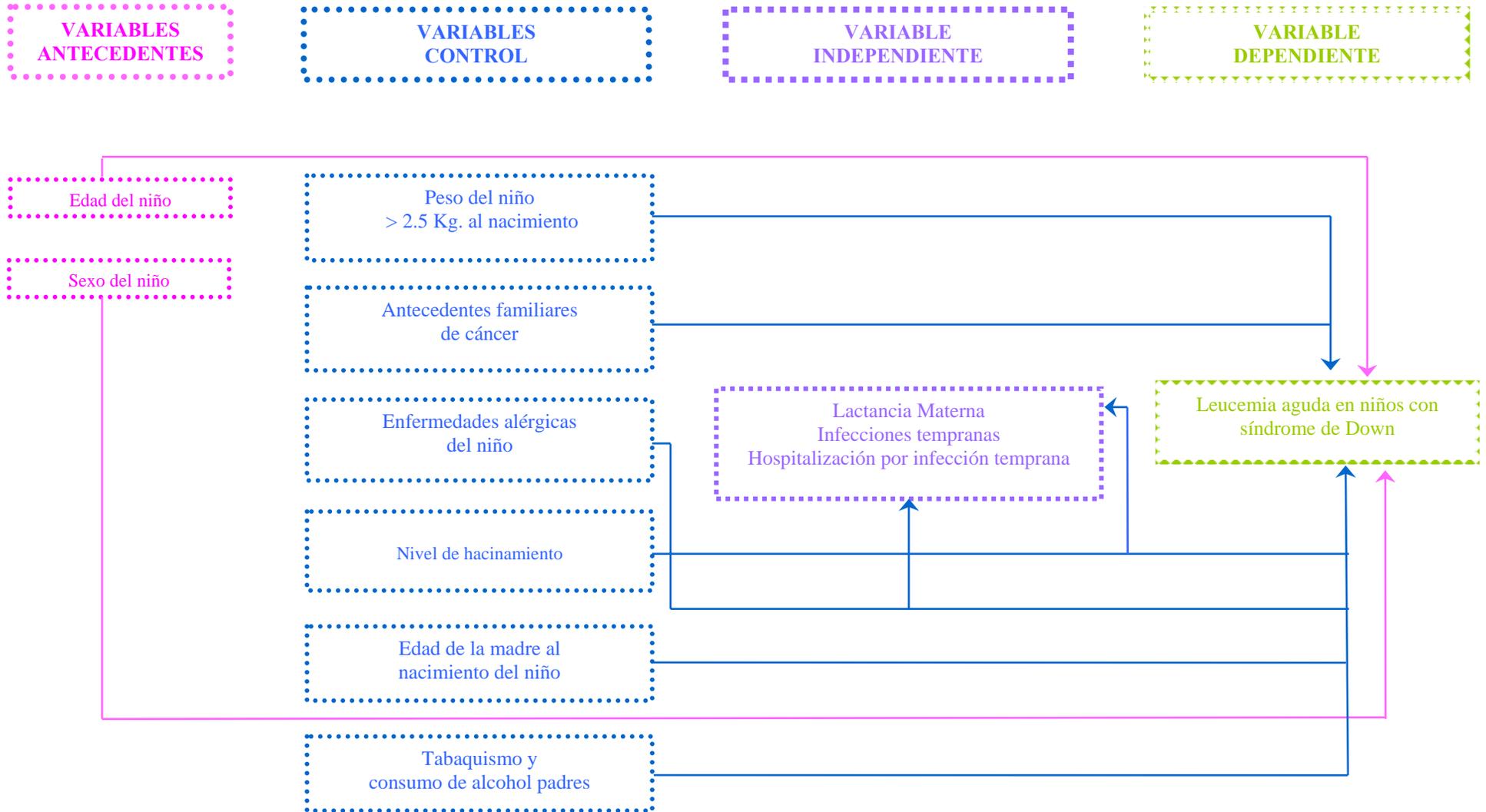
10.5 DESCRIPCIÓN DEL MODELO CONCEPTUAL

En el desarrollo de LA influyen varios factores dentro de los cuales se han considerado la lactancia materna e infecciones tempranas como posibles factores protectores de la LA, y considerando a una población altamente susceptible para el desarrollo de esta enfermedad,

Como se observa en la Figura 1, dentro de las variables antecedentes tenemos las constitucionales como antecedentes familiares de cáncer; las sociodemográficas como son: sexo, edad y peso al nacimiento del niño, nivel de hacinamiento, edad de la madre al nacimiento del niño; las ambientales como el tabaquismo del padre y de la madre, consumo de alcohol del padre y de la madre.

La edad, el sexo, los antecedentes familiares de cáncer, y el peso al nacimiento del niño, fueron considerados como variables de control. En el caso del nivel de hacinamiento, la edad del padre, la edad de la madre, los hábitos de consumo de alcohol y tabaco en ambos, fueron considerados como factores de riesgo para la leucemia, así mismo se consideraron como variables potencialmente confusoras.

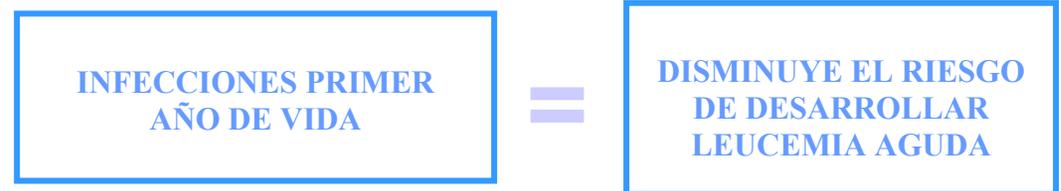
MAPA CONCEPTUAL



MARCO TEÓRICO



a)



b)



a) Hipótesis de Greaves

b) Propuesta de Tesis

11.6 VARIABLES:

DEPENDIENTE:

Leucemia aguda

INDEPENDIENTES:

Lactancia materna

Infección temprana

Hospitalización por infección temprana

ANTECEDENTES:

Edad del niño

Sexo del niño

CONTROL

Peso al nacimiento del niño

Alergias en el niño

Antecedentes familiares con cáncer

Nivel de hacinamiento

Edad de la madre al nacimiento del niño

Consumo de alcohol del padre y de la madre

Tabaquismo del padre y de la madre

11.7 DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable Dependiente: Leucemia Aguda

Definición conceptual: Se considera como un grupo heterogéneo de padecimientos que se caracteriza por la proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas. De acuerdo a la Sociedad Franco-Americana-Británica (FAB), la clasificación morfológica de las leucemias es la siguiente¹⁰:

Leucemias linfoblásticas agudas (LLA):	Leucemias mieloblásticas agudas (LMA):
LA-L1: Linfoblástica “típica”.	LA-M0: Mieloblástica diferenciada mínimamente.
LA-L2: Linfoblástica “atípica”.	LA-M1: Mieloblástica inmadura.
LA-L3: Parecida al linfoma de Burkitt.	LA-M2: Mieloblástica madura.
	LA-M3: Promielocítica hipergranular.
	LA-M4: Mielomonoblástica.
	LA-M5: Monoblástica pura.
	LA-M6: Eritroleucemia.
	LA-M7: Megacarioblástica.

Definición operacional: Se considerará a aquel niño que tenga antecedentes de hospitalización en las unidades de referencia y que tuviera una confirmación de diagnóstico de leucemia aguda por aspirado de médula ósea.

Escala de medición: Cualitativa, nominal, dicotómica

Indicadores de medición: 0.- Sin leucemia, 1.- Con leucemia

Ítem:

1. Diagnóstico: 1)LAL ó 2)LAM
2. Clasificación de acuerdo a FAB

Variable Independiente: Lactancia materna.

Definición conceptual: La alimentación del niño con leche materna sin la adición de otros líquidos o alimentos⁷².

Definición operacional: Se consideró lactancia materna, si el niño recibió como alimentación únicamente leche materna y el tiempo que recibió dicha alimentación, referido por la madre a través de la entrevista.

Escala de medición: Cuantitativa, nominal, dicotómica

Indicadores de medición: 0.- Si alimentó, 1.- No alimentó

Ítem:

1. ¿El niño fue alimentado al seno materno?
2. ¿Por cuántos meses?

Variable Independiente₂: Infecciones primer año de vida del niño

Definición conceptual: Alojamiento, desarrollo o multiplicación de un agente infeccioso en el organismo humano o animal, con resultados inaparentes o manifiestos⁷³.

Definición operacional: Se consideró toda infección que presentara el niño durante el primer año de vida, referido por la madre a través de la entrevista.

Escala de medición: Cuantitativa, nominal, dicotómica

Indicadores de medición: 0.- No infección temprana; 1.- Si infección temprana

Ítem:

1. ¿Durante el primer año de vida su hijo padeció alguna otra enfermedad?
2. ¿El primer año de vida su hijo padeció alguna infección?

Variable Independient₃: Hospitalización por infección primer año del niño

Definición conceptual: Servicio de internamiento de pacientes para su diagnóstico, tratamiento o rehabilitación⁷³.

Definición operacional: Se consideró cualquier infección que ameritara hospitalización reportada por la madre a través de la entrevista.

Escala de medición: Cuantitativa, nominal, dicotómica

Indicadores de medición: 0. no hospitalizada; 1. Si hospitalizada

Ítem:

1. ¿Durante el primer año de vida su hijo se hospitalizó por alguna infección?
2. ¿El primer año de vida su hijo se hospitalizó por alguna otra causa?
3. ¿Cuál?

Variable Control: Alergias en el niño

Definición conceptual: Hipersensibilidad del organismo frente a determinados alergenos, que provocan síntomas característicos cuando son inhalados, ingeridos, inyectados o puestos en contacto con la piel o mucosas⁷³.

Definición operacional: Cualquier reacción anormal del organismo del niño a presentar (rinitis alérgica ó reacción ante algún alimento o sustancia).

Escala de medición: Cuantitativa, nominal, dicotómica

Indicadores de medición: 0. No presentó alergias; 1. Si presentó alergias

Ítem:

1. ¿Su hijo ha padecido Rinitis alérgica?
2. ¿Su hijo ha padecido Asma bronquial?
3. ¿Su hijo ha padecido Alergia en la piel?
4. ¿Su hijo ha padecido enfermedades alérgicas?

Variable Control: Edad del niño

Definición conceptual: Edad de un individuo expresada como el periodo que ha pasado desde el nacimiento.

Definición operacional: Se consideró de acuerdo al número de años cumplidos del niño desde su nacimiento hasta el momento de la entrevista y/o fecha de diagnóstico de LA (controles vs. casos) índice referidos en la entrevista.

Escala de medición: Cuantitativa, discreta

Indicadores de medición: años

Ítem:

1. ¿Cuántos años cumplidos tiene el niño
2. Fecha de nacimiento del niño

Variable Control: Peso al nacimiento del niño.

Definición conceptual: Medida de la masa corporal⁷⁴.

Definición operacional: Se considerará el peso al momento del nacimiento del niño índice referido por la madre a través de una entrevista. El peso del niño fue dividido en dos categorías en <2,500gramos y en >2,500gramos, que corresponde al nivel de corte para considerarlo como factor de riesgo.

Escala de medición: Cuantitativa, nominal, dicotómica

Indicadores de medición: 0.- <2,500gr. 1.- >2,500gr.

Ítem:

1. ¿Cuánto pesó el niño al nacer?

Variables Control: Antecedentes familiares de cáncer

Definición conceptual: Se tomará en cuenta un instrumento que se ha propuesto internacionalmente su uso para medir esta variable <http://dceg.cancer.gov/QMOD/>

Definición operacional: Se considerará a los antecedentes que refieran los padres en la entrevista sobre la presencia o no de algún familiar directo (Hermanos del niño, abuelos, tíos maternos y/o paternos) con antecedente de cáncer de cualquier tipo

Escala de medición: Cualitativa, nominal, dicotómica

Indicadores de medición: 0.- No antecedentes de cáncer, 1.-Si antecedentes de cáncer.

Ítem:

1. ¿El niño tiene algún familiar que haya presentado algún tipo de cáncer?
2. ¿Quiénes presentaron cáncer y de que tipo?

Variable control: Nivel socioeconómico.

Definición conceptual: Número de personas por cuarto. Se tomó el nivel de hacinamiento como una variable Proxy del nivel socioeconómico, el cual se define como la jerarquización con base en un sistema de valores teóricamente común a toda la sociedad en donde la jerarquía de cada posición social está dada en relación al valor de la función que desempeña el individuo dentro de un sistema social y al entrenamiento/capacitación que tiene para desempeñarla⁷⁵.

Definición operacional: Calculado, con el número total de personas entre el número total de cuartos (dormitorios) en la vivienda. Se clasificó de acuerdo a los criterios de Bronfman *et al*⁷⁶.

Escala de medición: Cualitativa, nominal, dicotómica

Indicadores de medición: 0.- No hacinamiento alto (<1.5); 1.- Si hacinamiento (>1.5).

Ítem:

1. ¿Cuántos cuartos tiene su casa?

2. ¿Cuántos cuartos usa como dormitorio?
3. ¿Cuántos niños y adultos viven (comen y duermen) en casa?

Variable Control: Edad de la madre al nacimiento del niño.

Definición conceptual: Edad de un individuo expresada como el periodo de tiempo que ha pasado desde el nacimiento.

Definición operacional: Se consideró de acuerdo al número de años cumplidos de la madre desde su nacimiento hasta el momento del nacimiento del niño índice referidos en la entrevista.

Escala de medición: Cuantitativa, nominal, dicotómica

Indicadores de medición: 0.-<35 años, 1.->35 años.

Ítem:

1. ¿Cuántos años cumplidos tiene?
2. Fecha de nacimiento

Variable Control: Tabaquismo de los padres.

Definición conceptual: Hábito crónico en la inhalación del humo de tabaco.

Definición operacional: Se les preguntó a los padres por el número de cigarrillos consumidos durante un día multiplicado por el número de años de consumo en el periodo comprendido a un año previo al embarazo del niño.

Escala de medición: Cualitativa, nominal, dicotómica

Indicadores de medición: 0.- No fumó; 1.- Si fumó

Ítem:

1. ¿Usted ha fumado alguna vez?
2. ¿A qué edad empezó a fumar?

3. ¿Durante el año previo al embarazo de su hijo usted fumó?
4. ¿Durante qué meses fumó? y ¿Cuántos cigarrillos fumaba?

Variable control: Consumo de alcohol de los padres

Definición conceptual: Consumo habitual de bebidas alcohólicas.

Definición operacional: Se preguntó a los padres sobre el número de copas o vasos de bebidas alcohólicas que ingerían en un mes, en los periodos un año previo al embarazo, durante el embarazo y durante la lactancia en lo que se refiere a la madre. Para el padre, únicamente se preguntó el consumo de alcohol un año previo al nacimiento del niño.

Escala de medición: Cualitativa, nominal, dicotómica

Indicadores de medición: 0.- No consumo de alcohol; 1.- Si consumo de alcohol.

Ítem:

1. ¿Alguna vez ha tomado bebidas alcohólicas?
2. ¿Desde que edad empezó a tomar bebidas alcohólicas?
3. El año previo al embarazo de su hijo ¿Con qué frecuencia tomaba y que tipo de bebida?

11. ESTANDARIZACIÓN DEL INSTRUMENTO

El presente estudio utilizó un cuestionario para la validación de las exposiciones: Se tomó como base un cuestionario adaptado del Módulo de Cuestionarios del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América. Fue usado para obtener información demográfica del niño del padre y de la madre como: antecedentes familiares de cáncer, nivel de hacinamiento, sexo, edad y peso al nacimiento del niño.

El cuestionario utilizado para la obtención de datos consta de una ficha de identificación general y datos socioeconómicos, preguntas relacionadas con el niño, como

antecedentes personales de edad, sexo, alimentación al seno materno, enfermedades durante el primer año de vida, infecciones, alergias, hospitalización por infección, enfermedades exantemáticas, antecedentes familiares con cáncer, Una segunda parte pertenece a preguntas relacionadas con la mamá del niño en el cual se aborda antecedentes personales, tabaquismo activo, consumo de alcohol, en 4 periodos: año previo al embarazo, embarazo, lactancia y postnatal, entre otros. La tercera parte concierne preguntas relacionadas con el padre en el que se aborda algunos aspectos como antecedentes personales, tabaquismo activo, consumo de alcohol ambos durante el año previo al embarazo del niño. Este cuestionario fue aplicado tanto para los casos como para los controles.

HOSPITALES FUENTE DE LOS CASOS:

1. Hospitales de tercer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social donde se atienden a los pacientes pediátricos con leucemia aguda del Distrito Federal.
 - Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.
 - Hospital General Centro Médico La Raza

2. Hospitales de la Secretaría de Salud que atienden pacientes pediátricos con leucemia aguda del Distrito Federal:

- Hospital Infantil de México.
- Instituto Nacional de Pediatría.

INSTITUCIONES FUENTE DE LOS CONTROLES

- Fundación John Langdon Down.
- Centro de Educación Down Asociación Civil (CEDAC).
- Fundación Centro de Terapia Educativa A.C. (CTDUCA).

12. SERVICIOS PARTICIPANTES

- Servicio de Hematología de todos los Hospitales participantes.
- Unidad de Investigación Médica en Genética, Hospital de Pediatría, CMN “Siglo XXI”.
- Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, CMN “Siglo XXI”.

13. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL TRABAJO.

Después de confirmar la participación de las diferentes sedes hospitalarias de tercer nivel de atención, tanto del IMSS como de la SSa, se acudió para recolectar la información sobre todos los niños diagnosticados con LA y SD (casos). Se seleccionaron niños vivos y muertos. En este último caso, se buscó el reporte del estudio citogenético en el registro del hospital donde fueron atendidos. Posteriormente se localizó a los padres de familia para realizarles la entrevista vía telefónica o en su domicilio.

Así mismo se visitaron las diferentes Instituciones de educación especial, solicitando su colaboración para captar niños con SD sin LA (controles), en cuanto confirmaron su participación, se acudió para hacer una cordial invitación a los padres de familia con hijos con SD, una vez que aceptaron participar, se les entregó una carta de consentimiento informado, también se les solicitó los resultados de estudio de cariotipo de su hijo y así corroborar su trisomía 21. En caso que dicha información no existiera, se repitió el estudio citogenético, con cultivo de sangre periférica. El estudio cuando fue posible se tomó en la Unidad de Investigación en Genética del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, en caso de que los padres no pudieran asistir con su hijo al hospital, la toma de muestra de sangre periférica se realizó en su domicilio o en la escuela.

Las entrevistas de los padres se realizaron de forma individual, tanto en el hospital donde fueron diagnosticados (casos) como en las escuelas de educación especial (controles). Si el niño se encontraba hospitalizado se entrevistaban en ese mismo momento y cuando la entrevista no fue concluida, faltó alguna información o si el niño fue dado de alta en el hospital, se realizó vía telefónica o se acudió su domicilio del

niño. La aplicación de las entrevistas se hizo de Lunes a Viernes y fines de semana vía telefónica. Una vez recolectada la información, se construyó una base de datos, se capturó la información obtenida a través de las entrevistas y se analizó.

14. ANÁLISIS

Se construyó una base de datos, se capturó la información, la cual fue revisada y cotejada con los cuestionarios con la finalidad de identificar y corregir los valores aberrantes así como los errores al momento de la captura y datos faltantes. El paquete estadístico utilizado para este análisis fue SPSS versión 14.0.

Se realizó un análisis simple para obtener frecuencias y medidas de tendencia central para las diferentes variables continuas del estudio. Posteriormente se realizó un análisis bivariado para conocer la asociación entre las variables de control y las variables dependientes con la presencia de leucemia aguda calculando la razón de momios con intervalos de confianza al 95%. Se realizó un análisis estratificado para explorar las posibles variables confusoras. Las variables independientes fueron estratificadas por cada una de las variables de control, calculando las razones de momios crudas por cada estrato y la razón de momio ajustada de Mantel y Haenszel.

Finalmente se realizó un análisis de regresión logística para obtener un modelo que permitiera predecir el riesgo de desarrollar LA en niños con SD en este grupo de edad. Por tal motivo fue necesario construir dos modelos; en el primer modelo se incluyeron todas las variables evaluadas más todas las posibles interacciones entre las variables independientes y las variables de control, permitiendo de esta manera identificar si alguna interacción tuvo significancia en la predicción de la leucemia. En el segundo modelo se pudo evaluar cuáles variables estaban confundiendo la relación entre la variable dependiente y la independiente.

15. FACTIBILIDAD

No obstante, que son poco frecuentes los pacientes con SD y leucemia, la participación de las diferentes instituciones permitió alcanzar el tamaño de muestra para probar la hipótesis del estudio. La captación de pacientes se realizó desde 1998 hasta el 2006.

16. ASPECTOS ÉTICOS

Para fines de la investigación se consideró la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (Secretaría de Salud, 1987). En el presente estudio se requirió que ambos padres firmaran una carta de consentimiento informado, para su participación en la realización de la encuesta.

El presente estudio no implicó la realización de ninguna intervención y de acuerdo a la Ley General de Salud, artículo 17, la aplicación de cuestionarios que no atentó en contra de la integridad moral de los entrevistados, este estudio se consideró con riesgo mínimo. Sin embargo se solicitó que ambos padres firmarán la carta de consentimiento informado de todos los niños participantes (Anexo I).

En la carta de consentimiento informado existió información en la que se hizo hincapié que los factores estudiados en el proyecto no son factores de riesgo comprobados para la LA y que no se conocen las causas ambientales para el desarrollo esta enfermedad, por lo que se invitó a las madres participantes a no tener ninguna sensación de culpa si su respuesta es afirmativa para alguno(s) de los cuestionamientos. También se les comentó a los padres de familia participantes que si tuvieron alguna inquietud se podían comunicar con el personal médico participante en el proyecto y gustosamente se le atendería, para resolver sus inquietudes. En caso de que las inquietudes permaneciesen o se afectara de una manera importante la sensibilidad de los

padres se le conduciría a un grupo de apoyo de SD siendo nuestro grupo, el enlace a través del cual se le pueda brindar el apoyo especializado.

La investigación se realizó por una Licenciada en Enfermería en la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital de Pediatría del Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. Esta investigación se consideró de carácter sin riesgo, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental, lo que no pone en riesgo la integridad física o mental y confidencialidad de los participantes.

17 RECURSOS:

17.1 FINANCIEROS

Este trabajo se realizó gracias al apoyo obtenido por Fondos Sectoriales del CONACYT con la clave: A1/ 102

17.2 MATERIALES

- Cuestionarios
- Material de papelería (hojas, plumas, lápices, CD).
- Computadora.

17.3 RECURSOS HUMANOS

- Médico, Tutor de Proyecto.
- Licenciada en Enfermería.
- 1 Encuestadora

18. RESULTADOS

Descripción general de la población:

Se analizaron 57 casos (niños con SD y leucemia) y 218 controles (niños con SD sin leucemia) menores de 15 años de edad, captados durante el periodo de 1998 hasta el 2006

Análisis Descriptivo:

Se identificaron 45 casos (79.2%) con leucemias agudas linfoblásticas, el resto correspondió a leucemias agudas mieloblásticas.

Los casos con respecto a los controles reportaron frecuencias mayores para las siguientes variables de estudio, no lactancia materna, peso al nacimiento >2500 gr, infección y hospitalización por infección temprana, antecedentes familiares de cáncer, hacinamiento alto, consumo de alcohol del padre antes del embarazo (Tabla1).

La mediana de edad para los casos fue de 106 meses y para los controles de 82 meses ($p=0.04$), y el peso al nacimiento del niño fue de 2700 gramos para los casos y 2500 gramos para los controles con una $p=0.36$ (Tabla 2).

Análisis Bivariado

Se identificaron algunos posibles factores asociados al desarrollo de leucemia aguda como hospitalización por infección durante el primer año de vida con un RM de 2.22 y un intervalo de confianza al 95% (IC95%) de 1.08-4.58, el resto de las variables tienen RM importantes sin embargo; los IC contienen a la unidad, estas son antecedentes familiares con cáncer, peso del niño >2,500 gramos y consumo de alcohol del padre y de la mama antes del embarazo. (Tabla 1)

Con respecto a la duración en meses de lactancia materna, se identificó para los niños que fueron alimentados por <6 meses una RM=0.17 (IC95% 0.04-0.62) y para >6 meses una RM=0.79 (IC95% 0.25-2.46), siendo estadísticamente no significativo este último.(Tabla 3).

Análisis estratificado

A continuación se presentan los resultados del análisis estratificado de la variable “no lactancia materna” por todas las variables de control. Es importante señalar que sólo se reportan los valores de “no lactancia materna”, obviando así, los valores que se tomaron como referencia (“si lactancia materna”).

Se compararon los resultados de cada estrato y se realizó la prueba de homogeneidad de Breslow-Day con el propósito de explorar la interacción; cuando la prueba dio valores de $p < 0.05$ se consideró a la variable como potencial modificadora del efecto. Para explorar la confusión se calcularon las RM ajustadas de Mantel-Haenszel, los cuales se compararon con las RM crudos, buscando diferencias mayores al 10%.

Los resultados que se obtuvieron del análisis estratificado se utilizaron para orientar las decisiones del modelaje con la regresión logística, de esta manera fue como se analizó y controló la interacción y la confusión.

En el análisis estratificado de la variable “no lactancia materna”, se realizó la prueba de homogeneidad de los estratos por las variables de control, identificándose que ninguno presentó un valor de $p < 0.05$, es decir todos los estratos fueron homogéneos. Se comparó la RM ajustada con la RM crudo de no lactancia materna, ninguna de estas diferencias fue mayor al 10%. (Tabla 4).

El análisis estratificado para infección durante el primer año de vida del niño, presentó un valor de $p \leq 0.05$ en la prueba de homogeneidad para hospitalización por infección

primer año de vida del niño, lo que significa que los estratos fueron heterogéneos. En la comparación del RM ajustado con el crudo, existió una diferencia mayor al 10% en la variable hospitalización por infección primer año de vida del niño (Tabla 5).

Para hospitalización por infección durante el primer año de vida del niño, el análisis estratificado reportó un valor de $p > 0.05$ en la prueba de homogeneidad para todas las variables de control. Al comparar la RM ajustado con el crudo, existió una diferencia mayor al 10% en las variables (Tabla 6).

Regresión logística

Inicialmente se construyó un modelo completo para lactancia materna, se incluyeron las variables: lactancia materna β_1 (β_{11}), hospitalización por infección primer año de vida del niño β_2 (β_{22}); todas las variables potencialmente confusoras: sexo del niño, edad al diagnóstico o entrevista del niño, peso al nacimiento, alergias, primogenitura, antecedentes familiares de cáncer, nivel de hacinamiento, consumo paterno y materno de alcohol, tabaquismo paterno y materno y edad de la mamá al embarazo “ γ ” (γ); y todas las interacciones potenciales “ δ ” (δ). Se obtuvo un -2LK de 211.133 con 39 grados de libertad.

La primera hipótesis nula que se probó fue demostrar la ausencia de interacciones, es decir todas las $\delta = 0$ con un valor de $p > 0.10$. Al construir un modelo en el que se quitaron todas las interacciones (modelo parcial), el valor del -2LK fue de 242.694 con 14 grados de libertad, al compararlo con el modelo completo se encontró una diferencia de 31.561 con 25 grados de libertad que corresponde a un valor de $p = 0.1711$ obtenido de tablas de Ji cuadrada (X^2), por lo que se pudo concluir que las interacciones no influyeron. Se consideró el modelo parcial.

La segunda hipótesis nula fue demostrar que no existía confusión, es decir todas las $\gamma = 0$ con un valor de $p > 0.10$. El modelo sin variables potencialmente confusoras arrojó un valor de -2LK de 275.513 con dos grados de libertad, que al compararlo con el modelo parcial dio una diferencia de 32.819 con 12 grados de libertad, que corresponde a un valor de $p = 0.001$, lo que permitió concluir que si existía confusión.

Para evaluar la confusión se dejaron aquellas variables que tuvieran una diferencia entre la RM cruda y la RM ajustada mayor al 10%. Se corrieron varios modelos, hasta obtener una $p > 0.10$ al comparar el -2LK del modelo completo con el -2LK del modelo parcial en tablas de X^2 .

El modelo final fue: no lactancia materna y hospitalización por infección temprana en el niño con 6 variables confusoras: sexo del niño, edad del niño al diagnóstico o entrevista, peso al nacimiento del niño, primogenitura, hacinamiento y consumo de alcohol materno antes del embarazo. Se obtuvo un valor de -2LK = 246.624 con 6 grados de libertad, que comparado con el modelo parcial dio una diferencia de 3.930 con 6 grados de libertad que corresponde en tablas de X^2 a un valor de $p = 0.6861$. Concluyéndose que en este modelo se controló la confusión (Tabla 7-8).

19. DISCUSIÓN

Este trabajo es el primer estudio conocido que se realiza en la Ciudad de México en el que se evalúa la relación entre lactancia materna (LM), infecciones tempranas y hospitalización por infección como factores protectores para el desarrollo de leucemia aguda (LA) en niños con síndrome de Down (SD).

Un estudio publicado en 1998 por David MK planteó una posible asociación entre la LM y el desarrollo de enfermedades malignas en una población infantil sin SD, y aún cuando sus resultados no fueron estadísticamente significativos, generó líneas de investigación con el objetivo de identificar el rol de la lactancia materna asociado al desarrollo de LA durante la infancia⁴¹.

También se ha descrito que las infecciones en el primer año de vida del niño están asociadas con una disminución en el riesgo de desarrollar LA, y se propone que los niños con SD que están expuestos a infecciones comunes en el primer año de vida disminuyan el riesgo de desarrollar LA.

Estudios epidemiológicos de casos y controles en población de niños sin SD han reportado asociaciones positivas o nulas entre las infecciones durante el primer año de vida y el desarrollo de LA, pero también se han reportado asociaciones negativas para esta enfermedad, teniendo como resultado inconsistencias entre estos estudios^{42,43,77,79,80,81,82}.

Es importante señalar que aún cuando los niños con SD tienen una predisposición genética para desarrollar LA, se deben considerar otros factores que pueden estar influyendo en la etiología de esta enfermedad, como las infecciones, pues en estos niños son más frecuentes debido a que deficiencias inmunológicas por su propia alteración genética.

En contraste, cinco estudios reportan una significancia estadística con relación a LM y el riesgo de desarrollar LA durante la infancia. Cabe mencionar que todos estos estudios no implican ninguna alteración genética y que además no se toman en cuenta a las infecciones tempranas como una posible variable confusora^{41,42,43,79,80}.

Shu y cols en (1999) reportaron que los niños que fueron alimentados al seno materno por 6 meses reportaron una RM de 0.80 (IC 95% 0.69-0.93), el efecto protector era más fuerte sí la lactancia fuese por más de 6 meses para prevenir el desarrollo de LA⁷⁹.

Por otro lado Perillat F, J Clavel, y cols. reportó asociaciones significativas para repetidas infecciones tempranas con una RM 0.06, (IC 95% 0.4-1.0), y la alimentación al seno por ≥ 6 meses, RM 0.5, (IC 95% 0.2-1.0)⁸⁰.

Ese hallazgo también reportó en un estudio de casos y controles realizado por Infante-Rivard, y cols. quienes evaluaron la relación entre LA y marcadores de exposición de infección pre y postnatal así como LM, en Québec, Canadá, reportando una lactancia materna de 3 a 6 meses con una RM de 0.68; (IC 95% de 0.49-0.95), siendo un factor protector y estadísticamente significativo⁸¹.

Canfield KN, reporta en su estudio realizado en niños con SD una asociación positiva para infecciones tempranas con una RM de 0.55 (IC95% de 0.33-0.92) para leucemia⁸².

Los mecanismos biológicamente plausibles pueden ser subrayados con relación a lactancia materna y LA, puesto que influye en la respuesta inmune y además tiene efectos de modulación hacia la misma. A través de leche materna la mamá le trasmite anticuerpos, macrófagos y linfocitos que actuarán en dicha modulación y estimulador de la respuesta inmune.

Por otra parte un estudio reporta que el riesgo de LA disminuye cuando el niño experimenta uno o más episodios de infecciones (otitis) durante su primer año de vida y

va disminuyendo aún más cuando aumenta el número de infecciones reportando una RM de 0.86, 0.83, 0.71 y 0.61 de un episodio, 2-4 episodios, 5 o más episodios e infecciones recurrentes respectivamente reportando una $p=0.026$, pareciera que es un gradiente de dosis-respuesta lo que reportan en este estudio⁸³.

En los estudios epidemiológicos, es importante considerar los métodos utilizados para la medición de las variables estudiadas⁸⁴⁻⁸⁵, considerando, que las inconsistencias en los resultados de los estudios se pueden deber a errores en la forma de medir las variables (LM, infecciones tempranas y hospitalización por infección).

Evaluación de posibles Sesgos

Respecto al error sistemático o sesgo que se pudieron haber cometido en este estudio y que fueron analizados son los sesgos de selección, sesgos de información y de confusión⁸⁵.

Schultz y Grimes⁸⁶ comentan que existen 3 aspectos de especial trascendencia que deben de cuidarse en un estudio de casos y controles, todos están relacionados con la manera de evitar que se cometa un error sistemático: 1) *Sesgos de selección*: a) tener criterios explícitos para definir el diagnóstico de los casos. b) los controles deben provenir de la misma población que los casos y ser seleccionados independientemente de la exposición de interés. 2) *Sesgos en la medición*: a) los encuestadores deben desconocer la condición de caso o control de los individuos participantes o al menos desconocer la hipótesis del estudio. b) los encuestadores deben preguntar de la misma manera a los casos que a los controles, 3) *Controlar la confusión*: a) ser un factor de riesgo para la variable dependiente, b) asociado a la exposición c) no forme parte de la cadena causal⁸⁷.

Selección de casos:

La definición de caso fue claramente establecida conceptual y operacionalmente antes del inicio del estudio y la posibilidad de que un caso fuera “falso positivo” fue prácticamente nula ya que un criterio de selección consistió en que el diagnóstico de LA fuera confirmado por el estudio de aspirado de médula ósea y cariotipo que corroborara su trisomía 21⁹⁰.

Selección de controles

Con respecto este grupo, Wacholder mencionó que hay 4 condiciones que deben cumplirse para una adecuada selección de los controles: 1) que provengan de la misma base poblacional que los casos; 2) que representen la fracción de la exposición de la población con SD; 3) que tengan la misma posibilidad de cometer errores al proporcionar información; 4) que tengan el mismo tiempo para desarrollar la enfermedad⁸⁸.

Para este estudio los controles obtenidos fueron recolectados de tres escuelas de educación especial que atienden a niños con SD y que piden como requisito de admisión el estudio citogenético del cariotipo, cabe señalar que existen 76 Centros de Atención Múltiple (CAM), los cuales atienden a niños con diversas incapacidades, pero estos centros no contaban con el estudio de citogenética (cariotipo) que pudiese corroborar la trisomía 21 en el niño, por lo que fueron excluidos del estudio. El 78% de todos los niños fueron incluidos en el estudio⁸⁹. Y para evaluar el posible sesgo de selección en los controles, los controles hospitalarios también fueron incluidos en este estudio, y aún cuando los niños que desarrollaron leucemia son atendidos en hospitales de tercer nivel de atención estos fueron referidos de sus hospitales generales de zona, es

decir, de segundo nivel de atención. Los controles hospitalarios fueron seleccionados de hospitales de segundo nivel que sirvió como fuente para la captación de los casos.

Wacholder en su tercer punto hace referencia a que se tenga la misma posibilidad de cometer errores al proporcionar información; el personal que realizó las entrevistas cara a cara, tanto para los casos como para los controles fue estandarizado y desconocía la hipótesis del estudio, con respecto a la variable lactancia materna, la mamá del niño hacía referencia al tiempo exacto que lactó o bien si nunca lo hizo. Para la variable infección temprana y hospitalización, la mamá generalmente acudía con sus notas médicas al momento de la entrevista pudiendo así corroborar el motivo de la hospitalización y el número de veces que fue hospitalizado, y aún cuando la mamá no llevara consigo dichos documentos difícilmente se olvida el hecho de ser hospitalizado por alguna razón; por lo que se descarta la posibilidad de que los datos obtenidos por medio de la entrevista tuvieran errores debido al interrogatorio.

En algunos estudios mencionan que la forma de obtener la información fue a través de cuestionarios autoaplicables o entrevistas vía telefónica únicamente hacia las mamás de los niños casos o controles, este tipo de entrevistas puede generar sesgos de información puesto que la mamá puede contestar omitir o minimizar determinada información que tenga relevancia para el estudio,

Sesgos de Información

Se pudieron cometer tres sesgos de información: 1) del entrevistador, 2) del entrevistado y 3) la medición de la exposición. Con respecto al punto uno este sesgo no se cometió pues el personal que realizó las entrevistas fue estandarizada y además desconocía la hipótesis del estudio.

En cuanto al sesgo del entrevistado, los casos y los controles tuvieron un comportamiento similar. Y aunque el sesgo de memoria, pudo estar presente ya que se aplicó un cuestionario para la obtención de la información, no se puede eliminar la posibilidad de que haya existido este sesgo, sin embargo el cuestionario utilizado está diseñado para que los entrevistados puedan recordar^{84,87}.

En cuanto a la medición de la exposición de la LM, infecciones tempranas y hospitalización por infección son aspectos que generalmente las mamás de los niños tienen presentes, además que las involucra directamente, debido a que son con quienes conviven más en el hogar puesto que están al cuidado del niño y difícilmente pueden obviar dicha información.

Sesgo de Confusión

Rothman señala que un factor de confusión tiene tres características: 1) Es un factor de riesgo para la enfermedad 2) Está asociado con la exposición en estudio 3) No es un paso intermedio en la secuencia causal entre la exposición y la enfermedad⁸⁵. En este estudio la confusión se controló por análisis a través de un análisis de regresión logística.

Las variables que se controlaron por medio de la regresión fueron: Antecedentes familiares de cáncer, infección primer año de vida del niño, presencia de alergias, tabaquismo y consumo de alcohol por ambos padres antes del embarazo.

Una de las fortalezas de este estudio es que en todos los estudios donde se han evaluado la presencia de infecciones tempranas sólo ha sido con respuestas dicotómicas, y en nuestro estudio se añadió una nueva variable que fue la hospitalización por infección durante el primer año de vida, esta variable no ha sido evaluada en los estudios en los que se evalúa asociaciones entre infecciones tempranas y/o LM y desarrollo de LA, fue

importante considerar esta variable porque además de poder evaluar infecciones tempranas, se puede observar que los niños que tuvieron una hospitalización por alguna infección tiene más riesgo de desarrollar leucemia. Nuestros resultados no son similares a los reportados en la literatura puesto que se encontró un ligero riesgo para los niños que no fueron lactados durante los primeros 6 meses de vida obteniendo una RM de 1.23 aunque no haya tenido significancia estadística, sin embargo, cuando se estratifica por meses de lactancia, resalta que los niños que fueron lactados entre 1-6 meses tienen menos riesgo de desarrollar LA reportando un RM de 0.17 (IC95% 0.04-0.62) siendo estadísticamente significativo. Por otra parte en cuanto a la hospitalización por infección se obtuvo un RM de 3.78, es decir, que un niño tiene casi 4 veces el riesgo de desarrollar leucemia aguda comparado con los niños que no fueron hospitalizados por alguna infección durante su primer año de vida. Las infecciones más frecuentes por las cuales los niños fueron hospitalizados fueron: bronquiolitis, bronquitis, bronconeumonías y neumonías. Y esto es consistente con otro estudio que reporta que lactancia materna puede disminuir este riesgo de que el niño sea hospitalizado durante su primer año de vida a causa de una infección⁸³.

20. CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio arrojan que los niños que no son lactados y que además presenten infecciones durante su primer año de vida son factores asociados al desarrollo de LA, pero este riesgo se incrementa aún más cuando el niño fue hospitalizado por alguna infección que haya presentado durante ese primer año de vida.

Es importante comentar, que no hay evidencias de estudios realizados sobre LM, infecciones tempranas y hospitalización por infección en niños con SD, en la Ciudad de México, y aún cuando en nuestro estudio los resultados para LM no fueron estadísticamente significativos, no se descarta la posibilidad de que la LM puede prevenir el riesgo de desarrollar LA; y con respecto a las infecciones tempranas y hospitalización por infección durante el primer año de vida del niño son factores de riesgo para el desarrollo de LA en este grupo de estudio, contrario a lo reportado en la literatura internacional: por lo tanto la hipótesis del estudio no se rechaza.

Finalmente se requiere realizar estudios con mayor tamaño de muestra para poder obtener resultados más contundentes.

21. BIBLIOGRAFÍA.

1. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré M, Gómez-Delgado A, Mendoza-Sánchez H, Garduño-Espinosa J, Martínez-García MC. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991). *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52:507-515.
2. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré JM, Hernández-Cruz L, Mendoza-Sánchez HF, Garduño-Espinosa J, Martínez-García MC. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Pan Am J Public Health* 1999; 6:75-88.
3. Draper GJ, Kroll ME, Stiller CA. Childhood cancer. *Cancer Surv* 1994; 19/20 (Trends in cancer incidence and mortality):493-517.
4. Mangano JJ. A rise in the incidence of childhood cancer in the United States. *Int J Health Serv* 1999; 29:393-408.
5. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Farfán-Canto J, Ortíz-Fernández A, Martínez-García MC. Incidence trends of acute leucemia among the children of Mexico City: 1982-1991. *Arch Med Res* 1996;27:223-7.
6. Fajardo-Gutiérrez A, Navarrete-Martínez A, Reynoso-García M, Zarzosa-Morales ME, Mejía-Aranguré M, Yamamoto-Kimura LT. Incidence of malignant neoplasm in children attending social security hospitals in Mexico City. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29:208-212.
7. Mejía-Aranguré JM; Bonilla-Majano M; Lorenzana R; Juárez-Ocaña S; Moreno N; De-Reyes G y cols. Incidence of leucemia in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: Population-based.data. *BMC Cancer* 2005;5:33.
8. Greaves M. The New Biology of leukemia. En Henderson ES, Lister TA, Greaves MF. *Leukemia*. Philadelphia: WB Saunders Company 1996: 34-45.
9. Kramárová E, Stiller CA, Ferlay J, Parkin DM, Draper GJ, Michaelis J, et al. International classification of childhood cancer 1996. Lyon: IARC Technical Report No. 29; 1996.
10. Ross JA, Davies SM, Potter JD, Robison LL. Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. *Epidemiol Rev* 1994; 16:243-272.
11. Smith MA, Ries LAG, Gurney JG, Ross JA. Leukemia. En Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1997-1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999: 17-34.
12. Sharp L, Cotton S, Little J. Descriptive epidemiology. Little J. *Epidemiology of childhood cancer*. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 149. 1999:10-66.

13. John EM, Savitz DA, Sandler DP. Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1991; 133:123-132.
14. Little J. Lifestyle. En Little J *Epidemiology of childhood cancer*. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 149. 1999: 242-278.
15. Fajardo GA, Garduño EJ, Yamamoto KL, Hernández HD, Mejía AM, Farfán CJ, Ortíz FA, Martínez GC. Risk factors associated with development of leukemia in children *Arch Med Res* 1992; 23:213.
16. Fajardo-Gutiérrez A, Garduño-Espinosa J, Yamamoto-Kimura L, Hernández-Hernández DM, Mejía-Aranguré M, Gómez-Delgado A, y cols. Factores de riesgo asociados al desarrollo de leucemia en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993; 50:248-257.
17. Greaves MF. The Sellafield childhood leukemia cluster: Are germline mutations responsible? *Leukemia* 1990; 4:391-396.
18. Carbone D. Smoking and cancer. *Am J Med* 1992; 93(Suppl 1A):13-17.
19. Siegel M. Smoking and leukemia: evaluation of a causal hypothesis. *Am J Epidemiol* 1993; 138:1-9.
20. Schwartzbaum JA, George SL, Pratt CB, Davis B. An Exploratory study of environmental and medical factors potentially related to childhood cancer. *Med Ped Oncol* 1991; 19:115-121.
21. Pershagen G, Ericson A, Otterblad-Olausson. Maternal smoking in pregnancy does it increase the risk of childhood cancer? *Int J Epidemiol* 1992; 21:1-5.
22. Klebanoff MA, Clemens JD, Read JS. Maternal smoking during pregnancy and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1996; 144:1028-1033.
23. Kilpatrick SJ Jr. Re: "Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer." (Letter). *Am J Epidemiol* 1992; 135:712.
24. Witorsh P, Wu JM, LeVois ME. Re: "Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer." (Letter). *Am J Epidemiol* 1992; 135:713.
25. Lee PN. Re: "Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer." (Letter). *Am J Epidemiol* 1992; 135:713-714.

26. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Flores-Aguilar H, Martínez-García MC, Salamanca-Gómez F, Palma-Padilla V, Paredes-Aguilera R, Bernaldez-Ríos R, Ortiz-Fernández A, Martínez-Ávalos A, Gorodezky C. Environmental factors contributing to the development of childhood leucemia in children with Down's syndrome. *Leukemia* 2003;1905-1907.
27. van Duijin CM, van Steensel-Moll HA, Coebergh JW, van Zanen GE. Risk factors for childhood acute non-lymphocytic leukemia: An association with maternal alcohol consumption during pregnancy? *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 1994; 3:457-460.
28. Bigbee WL, Day R, Grant S, Keohavong P, Xi L, Zhang L, Ness R, Impact of maternal lifestyle factors on newborn HPRT mutant frequencies and molecular spectrum-Initial results from the prenatal exposures and preeclampsia prevention (PEPP) study. *Mut Res* 1999; 431: 279-289.
29. Ross JA., Maternal diet and infant leukemia: a role for DNA topoisomerase II inhibitors? *Int J Cancer* 1998; 11:26-28.
30. Greaves MF, Alexander FE. Epidemiological characteristics of childhood acute lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1994; 8:1793-1794.
31. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukemia. *Nature*; 2006:1-11.
32. van Steensel-Moll H, Valkenburg HA, van Zanen GE. Childhood leukemia and infectious diseases in the first year of life: a register-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1986; 124:590-594.
33. Rosenbaum PF, Buck GM, Brecher ML. Early child-care and preschool experiences and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Epidemiol* 2000; 152:1136-1144.
34. Neglia JP, Linet MS, Shu XO, Severson RK, Potter JD, Mertens AC, Wen W, Kersey JH, Robison LL. Patterns of infection and day care utilization and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2000; 82:234-240.
35. Greaves M. Childhood leukaemia. *Br Med J* 2002; 324:283-287.
36. Siobhán M, O'connor and Roumiana S. Infectious etiologies of childhood leucemia: Olausibility and challenges to Proof. *Environ Health Perspect* 2007; 115(1): 146-150.

37. Florence-Menegaux, Andrew F. Losan, Joseph P. Neglia, Brad H Pollock, Melissa L. Bondy. Day care, childhood infections and risk of neuroblastoma. *Am J of Epidemiol* 2004; 159:843-851.
38. Plassaglia IJ, Carroccoli E. La leche materna, el mejor alimento. Buenos Aires. Agosto 2002. www.ms.gba.gov.ar/prensa/informes/informes_lactancia.htm.
39. Jaquenod M. Noticias e información de lactancia materna. Fundación LacMat-IBFAN Argentina. Julio 2001, No. 2. www.fmed.uba.ar/ibfan/enred/bol_25/main.htm.htm.
40. León-Caba N, Lutter Ch. Lactancia materna en las Américas. OPS-PAHO. Abr 2002; 7:10-6.
41. David MK. Review of the evidence for an association between infant feeding and childhood cancer. *Int J Cancer* 1998, 11(suppl.), 29-33
42. Parker L. Breast-feeding and cancer prevention. *Eur J Cancer* 2001; 37:155-8.
43. Benre A, S. Denic, S. Galadari. Longer Breast-feeding and protection against childhood leukaemia and lymphomas. *Eur J Cancer* 2001; 37:234-8.
44. Robison LL. Down syndrome and leukemia. *Leukemia* 1992; 6(Suppl 1):5-7.
45. Poplack GD. Acute lymphoblastic leukemia. En Pizzo AP, Poplack GD. eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1989; 323-359.
46. Taylor GM, Birch JM. The hereditary basis of human leukemia. En Henderson ES, Lister TA, Greaves MF. *Leukemia*. Philadelphia: WB Saunders Company 1996:210-245.
47. Avet-Loiseau H, Mechinaud F, Harousseau JL. Clonal Hematologic disorders in Down Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17:19-24.
48. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risk of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's síndrome. *Lancet* 2000; 355:165-169.
49. Levanon D, Glusman G, Bangsow T, Ben-Asher E, Male DA, Avidan N y cols. Architecture and anatomy of the genomic locus encoding the human leukemia-associated transcription factor RUNX1/AML1. *Gene* 2001; 262:23-33.

50. Linet MS. Genetic factors. En: The leukemias: Epidemiologic aspects. Oxford: Oxford University Press, 1985:79-122.
51. Wshen JJ, Williams BJ, Zipursky A, Doyle J, Sherman SL, Jacobs PA, y cols. Cytogenetic and molecular studies of Down Syndrome individuals with leukemia. *Am J Hum Genet* 1995; 56:915-925.
52. Dorak MT, Lawson T, Machulla HKG, Darke C, Mills KI, Burnett AK. Unravelling an HLA-DR association in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999; 94:694-700.
53. Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, Burgio GR. Immunology of Down syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1990; Suppl 7:204-212.
54. Taylor GM. Immunogenetics and the aetiology of childhood leukemia. *Arch Dis Child* 1994; 70:77-81.
55. Balter M. Studies set to test competing theories about early infection. *Science* 1992; 256:1633.
56. Colt JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998; 106(Suppl 1):909-925.
57. MacMahon. Is acute lymphoblastic leukemia in children virus-related? *Am J Epidemiol* 1992; 136:916-924.
58. Yoshida M. Human C-type oncoviruses and T-cell leukemia/lymphoma. En Parsonnet J. *Microbes and malignancy. Infection as a cause of human cancers.* New York: Oxford University Press. 1999:0289-309.
59. Magnani C, Pastore G, Luzzato L, Terracini B. Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: a case-control study. *Tumori* 1990;76:413-419.
60. Goldman LR. Children-Unique and vulnerable. Environmental risks facing children and recommendations for response. *Environ Health Perspect* 1995; 103(Suppl 6):13-18.
61. Li FP, Fraumeni JF. Predictive testing for inherited mutations in cancer-susceptibility genes. *J Clin Oncol* 1992; 10:1203-1204.
62. Freedman M. Congenital bone marrow disorders and the alarming incidence of malignant transformations. *Child Health 2000: 2nd world congress and exposition,*

Vancouver, Canada, May 30-June3, 1995; Concurrent conferences on hematology-Oncology: "Challenges in childhood cancer and blood diseases". *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18:4.

63. Mejía-Aranguré JM, Flores Aguilar H. Edad de aparición de los diferentes tumores malignos de la infancia. En Fajardo-Gutiérrez A. *Epidemiología descriptiva del cáncer en el niño*. En prensa 2002:247-265.

64. Greaves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1988; 2:120-125.

65. Reynolds T. Causes of childhood leukemia beginning to emerge. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:8-10.

66. Anderson LM, Diwan BA, Fear NT, Roman E. Critical windows of exposure for children's health: cancer in human epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 3): 573-594.

67. Charnley G, Putzrath RM. Children's health, susceptibility, and regulatory approaches to reducing risk from chemical carcinogens. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 187-192.

68. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2001; 343:481-492.

69. Laconi E, Pani P, Farber E. The resistance phenotype in the development and treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2000; 1:235-240.

70. Bleyer A. Impact of childhood cancer on the United States and the world. *Child Health 2000: 2nd world congress and exposition, Vancouver, Canada, May 30-June3, 1995; Concurrent conferences on hematology-Oncology: "Challenges in childhood cancer and blood diseases"*. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18:5.

71. González-Llaven J. Costos del tratamiento de la leucemia aguda. *Rev Invest Clin* 1997; 48 (Suppl 1):104-106.

72. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido.

73. Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994, Para la vigilancia epidemiológica.

74. Norma Oficial Mexicana NOM-031-SSA2-1998, Para la atención del niño.

75. Infante C, Schlaepfer L. Las variables socioeconómicas en la investigación en salud pública en México. *Salud Pública Mex* 1994; 36:364-373.
76. Bronfman M, Guiscafre H, Castro V, Castro r, Gutiérrez g. II La medición de la desigualdad: Una estrategia metodológica, análisis de las características socioeconómicas de la muestra; *Arch Invest Med (Mex)* 1988;19:351-360.
77. Petridou E, Kassimos D, Kalmanti M, Kosmidis H, Haidas S, Flytzani V, y cols. Age of exposure to infections and risk of childhood leukaemia. *BMJ* 1992; 307:774.
78. Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1995;71:1-5.
79. Shu XO, Linet MS, Steinbuch M, Wen WQ, Buckley JD, Neglia JP, Potter JD, Reaman GH, Robison LL. Breast-feeding and risk of childhood acute leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1765-72.
80. Perillat F, Clavel J, Jaussent I, Baruchel A, Leverger G, Nelken Brigitte, Philippe N, Schaison G, Sommelet D, Vilmer E, Hemon D. Breast-feeding, fetal loss and childhood acute leukemia. *Eur J Pediatric* 2000; 161:235-237.
81. Infante-Rivard C, Fortier I and Olson E. Markers of infection , breast-feeding and childhood acute leukemia. *BJ Cancer* 2000; 83(11):1559-1564.
82. Canfield KN, Spector LG, Robison LL, Lazovich D, Roesler M, Olshan AF, Smith FO, Heerema NA, Barnard DR, Blair CK and Ross JA. Childhood and maternal infections and risk of acute leukemia in children with Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group. *BJ Cancer*, 2004; 1-7.
83. Paricio-Talayero JM, Lizán-García M, Otero-Puime A, Benlloch-Muncharaz MJ, Beseler-Soto B, Sánchez-Palomares M, Santos-Serrano L, Landa-Rivera L. Full breastfeeding and hospitalization as a result of infections in the first year of life. *Pediatrics*; 2006, 118(1): 92-100.
84. Hernández-Avila M; Garrido-Latorre G, Lopez-Moreno S. Diseño de estudios epidemiológicos. *Salud Pública Mex.* 2000 42(2): 144-154.
85. Rothman KJ, Greenland S. 1998. *Modern Epidemiology* 2nd edn. Philadelphia: Lippincott-Raven.

86. Schutlz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *Lancet* 2002; 359:431-434.
87. Schoenbach V. Understanding the fundamentals of epidemiology: an evolving text 2003 <http://www.epidemiolog.net/evolving/>.
88. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, *et al.* Selection of controls in case-control studies. I. Principles. *Am J Epidemiol* 1992; 135:1019-1028.
89. Mejía-Arangure JM, Fajardo-Gutierrez A, Perez-Saldivar MA, Gorodezky C, Martínez-Avalos A, Romero-Guzman L, Del Campo-Martinez MA, Flores-Lujano J, Salamanca-Gomez F and Velásquez-Perez L. Mangnetic fields and acute leucemia in children with Down syndrome. *Epidemiology* 2007; 1(18):158161
90. Lasky T, Stolley PD. Selection of cases and controls. *Epidemiol Rev* 1994; 16:6-17.
91. Lwanga S.K., Lemeshow S. Sample size determination in health studies. WHO. Geneva 1991.

23. ANEXOS

23.1 TABLAS DE RESULTADOS

TABLA 1. Análisis descriptivo de las variables de estudio en niños con síndrome de Down residentes de la Ciudad de México.

Variables	Casos (57)		Controles (218)		OR (IC 95%)
	N	%	N	%	
<i>Tipo de leucemia</i>					
<i>LAL</i>	45	79.2			
<i>LAM</i>	12	20.8			
<i>No lactancia materna.</i>	21	36.82	76	34.9	1.09(0.59-1.99)
<i>Antecedentes familiares de cáncer.</i>	33	57.9	104	47.7	1.51 (0.84–2.72)
<i>Sexo masculino.</i>	27	47.4	117	53.7	0.78 (0.43–1.39)
<i>Primogenitura.</i>	8	14.0	73	33.5	0.32(0.15-0.72)
<i>Peso del niño al nacimiento >2,500gr.</i>	39	68.4	127	58.3	1.55 (0.83–2.89)
<i>Infección primer año de vida del niño.</i>	16	28.1	56	25.7	1.13(0.59-2.17)
<i>Hospitalización por infección primer año de vida del niño.</i>	14	25.5	29	13.3	2.22(1.08-4.58)
<i>Presencia de alergias en el niño.</i>	17	29.8	75	34.4	0.81(0.43-1.52)
<i>Hacinamiento alto.</i>	45	78.9	153	70.2	1.59(0.79-3.21)

LAL=Leucemia aguda linfoblástica, LAM=Leucemia aguda mieloblástica.

TABLA 1. Continuación. Análisis simple de las variables de estudio en niños con síndrome de Down residentes de la Ciudad de México.

Variables	Casos (57)		Controles (218)		OR (IC 95%)
	N	%	N	%	
<i>Edad de la madre al embarazo >35 años.</i>	22	38.6	76	34.9	1.17 (0.64–2.14)
<i>Tabaquismo del padre antes del embarazo.</i>	32	56.1	128	58.7	0.90 (0.50-1.62)
<i>Tabaquismo de la madre antes del embarazo.</i>	15	26.3	63	28.9	0.88 (0.45-1.70)
<i>Consumo de alcohol del padre antes del embarazo.</i>	52	91.2	187	85.8	1.72 (0.64–4.65)
<i>Consumo de alcohol de la madre antes del embarazo.</i>	30	52.6	164	75.2	0.36 (0.20–0.67)

TABLA 2. Análisis descriptivo de las variables continuas en niños con síndrome de Down residentes de la Ciudad de México.

Variable	Casos (57)		Controles (218)		P*
	Mediana	Mínimo- Máximo	Mediana	Mínimo- Máximo	
<i>Meses lactancia materna</i>	5.69	0-36	3.77	0-48	0.78
<i>Edad del niño en meses al momento del diagnóstico¹ o entrevista²</i>	106	1-317	82	1-241	0.04
<i>Peso del niño al nacimiento en gramos</i>	2700	1200-4000	2500	900-4100	0.36
<i>Edad de la madre al embarazo del niño</i>	32	16-43	33	15-46	0.47

*U de Mann-Whitney ¹Casos ²Controles

TABLA 3. Análisis descriptivo de la variable duración de LM en niños con síndrome de Down residentes de la Ciudad de México.

Variables	Casos (57)		Controles (218)		OR (IC 95%)
	N	%	N	%	
<i>Duración de lactancia materna.</i>					
<i>Sin lactancia materna.</i>	22	38.9	82	37.7	1
<i>De 1 a 6 meses de lactancia materna.</i>	16	27.8	93	42.6	0.17(0.04-0.62)
<i>De 7 y más meses de lactancia materna</i>	19	33.3	43	19.6	0.79(0.25-2.46)

Ji cuadrada de tendencia=0.213, p=0.64

Tabla 4. Análisis estratificado para no lactancia materna ajustado por las variables de control en niños con síndrome de Down residentes de la Ciudad de México.

Variable**	Casos		Controles		Asociación cruda	Asociación ajustada	P***
	N	%	N	%	OR (IC 95%)	OR _{MH} * (IC 95%)	
<i>Masculino</i>	16	59.3	38	32.5	3.02 1.28-7.14	1.10 0.61-2.00	0.001
<i>Femenino</i>	5	16.7	38	37.6	0.33 0.12-0.94		
<i>Antecedentes familiares de cáncer.</i>	14	42.4	39	37.5	1.23 0.55-2.72	1.06 0.57-1.95	0.57
<i>Sin antecedentes familiares de cáncer.</i>	7	29.2	37	32.5	0.86 0.33-2.25		
<i>Peso al nacimiento >2,500 gr.</i>	16	41.0	40	31.5	1.51 0.72-3.17	1.10 0.60-2.03	0.16
<i>Peso al nacimiento <2,500 gr.</i>	5	27.8	36	39.6	0.59 0.19-1.79		
<i>Hacinamiento alto.</i>	13	28.9	59	38.6	0.65 0.31-1.33	1.07 0.59-1.94	0.00
<i>Sin hacinamiento alto.</i>	8	66.7	17	26.2	5.65 1.51-21.17		
<i>Alergias en el niño.</i>	8	47.1	20	26.7	2.44 0.83-7.21	1.07 0.59-1.96	0.07
<i>No alergias en el niño.</i>	13	32.5	56	39.2	0.75 0.36-1.57		
<i>Infección primer año de vida del niño.</i>	7	43.8	20	35.7	1.40 0.45-4.33	1.09 0.59-1.99	0.60
<i>Sin infección primer año de vida del niño.</i>	14	34.1	56	34.6	0.98 0.48-2.02		
<i>Hospitalización del niño primer año de vida por infección.</i>	7	46.7	13	44.8	1.08 0.31-3.76	1.02 0.55-1.89	0.92
<i>Sin hospitalización del niño primer año de vida por infección.</i>	14	33.3	63	33.3	1.00 0.49-2.03		
<i>Si primogénito</i>	4	50	33	45.2	1.21 0.28-5.22	1.25 0.67-2.33	0.96
<i>No primogénito</i>	17	34.7	43	29.7	1.26 0.63-2.51		

*OR crudo 1.09 (0.59-1.99)

**Para el análisis estratificado sólo se reportan los valores de “no lactancia materna”, se omiten los valores que se tomaron como referencia y que corresponde a la categoría “sí lactancia materna”.

***Prueba de homogeneidad Breslow-Day

Tabla 4. Continuación. Análisis estratificado para no lactancia materna ajustado por las variables de control en niños con síndrome de Down residentes de la Ciudad de México.

Variable**	Casos		Controles		Asociación cruda	Asociación ajustada	P***
	N	%	N	%	OR (IC 95%)	OR _{MH} * (IC 95%)	
<i>Edad materna >35 años</i>	10	45.5	23	30.3	1.92 0.73-5.07	1.09 0.60-2.00	0.15
<i>Edad materna <35 años</i>	11	31.4	53	37.3	0.77 0.35-1.69		
<i>Consumo de alcohol del padre antes del embarazo</i>	19	36.5	63	33.7	1.13 0.60-2.15	1.11 0.60-2.04	0.84
<i>Sin consumo de alcohol del padre antes del embarazo</i>	2	40.0	13	41.9	0.92 0.13-6.33		
<i>Consumo de alcohol de la madre antes del embarazo</i>	12	40.0	59	36.2	1.19 0.53-2.63	1.15 0.62-2.13	0.89
<i>Sin consumo de alcohol de la madre antes del embarazo</i>	8	30.8	17	31.5	0.97 0.35-2.66		
<i>Tabaquismo del padre antes del embarazo</i>	13	40.6	48	37.5	1.14 0.52-2.51	1.09 0.60-2.02	0.89
<i>Sin tabaquismo del padre antes del embarazo</i>	8	32.0	28	31.1	1.04 0.40-2.70		
<i>Tabaquismo de la madre antes del embarazo</i>	8	53.3	20	31.7	2.46 0.78-7.72	1.09 0.60-1.99	0.09
<i>Sin tabaquismo de la madre antes del embarazo</i>	13	31.0	56	36.1	0.79 0.38-1.65		

*OR crudo 1.09 (0.59-1.99)

**Para el análisis estratificado sólo se reportan los valores de “no lactancia materna”, se omiten los valores que se tomaron como referencia y que corresponde a la categoría “sí lactancia materna”.

***Prueba de homogeneidad Breslow-Day

Tabla 5. Análisis estratificado para infección durante el primer año de vida ajustado por las variables de control en niños con síndrome de Down residentes de la Ciudad de México.

Variable**	Casos		Controles		Asociación cruda	Asociación ajustada	P***
	N	%	N	%	OR (IC 95%)	OR _{MH} * (IC 95%)	
<i>Masculino</i>	7	25.9	33	28.2	0.89 0.34-2.30	1.14 0.59-2.19	0.46
<i>Femenino</i>	9	30.0	23	22.8	1.45 0.59-3.61		
<i>No lactancia materna.</i>	7	33.3	20	26.3	1.40 0.49-3.96	1.13 0.59-2.16	0.60
<i>Si lactancia materna</i>	9	25.0	36	25.4	0.98 0.42-2.28		
<i>Antecedentes familiares de cáncer.</i>	10	30.3	32	30.8	0.98 0.42-2.29	1.08 0.56-2.07	0.72
<i>Sin antecedentes familiares de cáncer.</i>	6	25.0	24	21.1	1.25 0.45-3.49		
<i>Peso al nacimiento >2,500 gr.</i>	8	20.5	29	22.8	0.87 0.36-2.10	1.19 0.62-2.31	0.26
<i>Peso al nacimiento <2,500 gr.</i>	8	44.4	27	29.7	1.90 0.67-5.33		
<i>Hacinamiento alto.</i>	14	31.1	44	28.8	1.12 0.54-2.30	1.07 0.56-2.08	0.80
<i>Sin hacinamiento alto.</i>	2	16.7	12	18.5	0.88 0.17-4.56		
<i>Alergias en el niño.</i>	7	41.2	25	33.3	1.40 0.48-4.12	1.17 0.60-2.26	0.70
<i>No alergias en el niño.</i>	9	22.5	31	21.7	1.05 0.45-2.43		
<i>Hospitalización del niño primer año de vida por infección.</i>	14	93.3	29	100	3.07 1.99-4.72	0.26 0.06-1.12	0.05
<i>Sin hospitalización del niño primer año de vida por infección.</i>	2	4.8	27	14.3	0.30 0.07-1.31		

*OR crudo 1.13 (0.59-2.17)

** Para el análisis estratificado sólo se reportan los valores de “si infección temprana”, se omiten los valores que se tomaron como referencia y que corresponde a la categoría “no infección temprana”.

***Prueba de homogeneidad Breslow-Day

Tabla 5. Continuación. Análisis estratificado para infección durante el primer año de vida ajustado por las variables control en niños con síndrome de Down residentes de la Ciudad de México.

Variable**	Casos		Controles		Asociación cruda	Asociación ajustada	P***
	N	%	N	%	OR (IC 95%)	OR _{MH} * (IC 95%)	
<i>i primogénito.</i>	3	37.5	23	31.5	1.30 0.29-5.93	1.24 0.64-2.42	0.94
<i>lo primogénito.</i>	13	26.5	33	22.8	1.23 0.58-2.58		
<i>Edad materna >35 años.</i>	6	27.3	18	23.7	1.21 0.41-3.55	1.13 0.59-2.18	0.89
<i>Edad materna <35 años.</i>	10	28.6	38	26.8	1.09 0.48-2.49		
<i>Consumo de alcohol del padre antes del embarazo.</i>	13	25.0	45	24.1	1.05 0.52-2.14	1.18 0.61-2.28	0.36
<i>Sin consumo de alcohol del padre antes del embarazo.</i>	3	60.0	11	35.5	2.73 0.39-18.87		
<i>Consumo de alcohol de la madre antes del embarazo.</i>	5	18.5	13	24.1	1.63 0.71-3.70	1.21 0.62-2.36	0.25
<i>Sin consumo de alcohol de la madre antes del embarazo.</i>	11	36.7	43	26.4	0.72 0.23-2.27		
<i>Tabaquismo del padre antes del embarazo.</i>	11	34.4	35	27.3	1.39 0.61-3.18	1.14 0.59-2.19	0.45
<i>Sin tabaquismo del padre antes del embarazo.</i>	5	20.0	21	23.3	0.82 0.27-2.45		
<i>Tabaquismo de la madre antes del embarazo.</i>	6	40.0	16	24.4	1.96 0.60-6.36	1.13 0.59-2.17	0.28
<i>Sin tabaquismo de la madre antes del embarazo.</i>	10	23.8	40	25.8	0.90 0.40-1.99		

*OR crudo 1.13 (0.59-2.17)

** Para el análisis estratificado sólo se reportan los valores de "si infección temprana", se omiten los valores que se tomaron como referencia y que corresponde a la categoría "no infección temprana".

***Prueba de homogeneidad Breslow-Day

Tabla 6. Análisis estratificado para hospitalización por infección en el primer año de vida ajustado por las variables de control en niños con síndrome de Down residentes de la Ciudad de México.

Variable**	Casos		Controles		Asociación cruda	Asociación ajustada	P***
	N	%	N	%	OR (IC 95%)	OR _{MH} * (IC 95%)	
Masculino	7	25.9	19	16.2	1.80 0.67-4.86	2.39 1.17-4.87	0.41
Femenino	8	26.7	10	9.9	3.31 1.17-9.36		
No lactancia materna.	7	33.3	13	17.1	2.43 0.81-7.18	2.32 1.14-4.73	0.92
Si lactancia materna	8	22.2	16	11.3	2.25 0.88-5.77		
Antecedentes familiares de cáncer.	9	27.3	19	18.3	1.67 0.67-4.18	2.18 1.07-4.43	0.32
Sin antecedentes familiares de cáncer.	6	25.0	10	8.8	3.67 1.12-10.72		
Peso al nacimiento >2,500 gr.	7	17.9	12	9.4	2.09 0.76-5.76	2.65 1.28-5.51	0.50
Peso al nacimiento <2,500 gr.	8	44.4	17	18.7	3.48 1.20-10.14		
Hacinamiento alto.	13	28.9	24	15.7	2.18 1.00-4.75	2.21 1.08-4.52	0.92
Sin hacinamiento alto.	2	16.7	5	7.7	2.40 0.41-14.11		
Alergias en el niño.	6	35.3	12	16.0	2.86 0.89-9.23	2.39 1.17-4.86	0.70
No alergias en el niño.	9	22.5	17	11.9	2.15 0.88-5.28		
Infección primer año de vida del niño.	14	87.5	29	51.8	0.21 0.05-0.86	7.51 1.62-34.79	0.45
Sin infección primer año de vida del niño.	1	2.4	0	0	0.20 0.15-0.26		

*OR crudo 2.32 (1.15-4.72)

** Para el análisis estratificado sólo se reportan los valores de "si hospitalización por infección en el primer año de vida", se omiten los valores que se tomaron como referencia y que corresponde a la categoría "no hospitalización por infección en el primer año de vida".

***Prueba de homogeneidad Breslow-Day

Tabla 6. Continuación. Análisis estratificado para hospitalización por infección durante el primer año de vida ajustado por las variables control en niños con síndrome de Down residentes de la Ciudad de México.

Variable**	Casos		Controles		Asociación cruda	Asociación ajustada	P***
	N	%	N	%	OR (IC 95%)	OR _{MH} * (IC 95%)	
<i>i primogénito.</i>	3	37.5	12	16.4	3.05 0.64-14.51	2.55 1.23-5.30	0.80
<i>lo primogénito.</i>	12	24.5	17	11.7	2.44 1.07-5.57		
<i>Edad materna >35 años.</i>	7	31.8	10	13.2	3.08 1.00-9.41	2.32 1.14-4.71	0.52
<i>Edad materna <35 años.</i>	8	22.9	19	13.4	1.92 0.76-4.84		
<i>Consumo de alcohol del padre antes del embarazo.</i>	12	23.7	26	13.9	1.86 0.86-4.00	2.31 1.14-4.65	0.07
<i>Sin consumo de alcohol del padre antes del embarazo.</i>	3	60.0	3	9.7	14.00 1.63-120.0		
<i>Consumo de alcohol de la madre antes del embarazo.</i>	11	36.7	25	15.2	3.22 1.37-7.58	2.89 1.37-6.07	0.65
<i>Sin consumo de alcohol de la madre antes del embarazo.</i>	4	14.8	4	7.4	2.17 0.50-9.47		
<i>Tabaquismo del padre antes del embarazo.</i>	10	31.3	22	17.2	2.19 0.91-5.27	2.41 1.18-4.94	0.70
<i>Sin tabaquismo del padre antes del embarazo.</i>	5	20.0	7	7.8	2.96 0.85-10.32		
<i>Tabaquismo de la madre antes del embarazo.</i>	7	46.7	11	17.5	4.13 1.24-13.80	2.42 1.18-4.94	0.28
<i>Sin tabaquismo de la madre antes del embarazo.</i>	8	19.0	18	11.6	1.79 0.72-4.46		

*OR crudo 2.32 (1.15-4.72)

** Para el análisis estratificado sólo se reportan los valores de "si hospitalización por infección en el primer año de vida", se omiten los valores que se tomaron como referencia y que corresponde a la categoría "no hospitalización por infección en el primer año de vida".

***Prueba de homogeneidad Breslow-Day

TABLA 7. Modelo de regresión logística para no alimentación al seno materno en niños con síndrome de Down

Variab les	B	Sig.	Exp(B)**	IC 95%
<i>No lactancia materna</i>	0.21	0.54	1.23	0.63–2.38
<i>Hospitalización por infección primer año de vida del niño.</i>	1.32	0.001	3.78	1.69-8.44
<i>Sexo del niño.</i>	-0.22	0.48	0.80	0.43-1.50
<i>Edad del niño en meses</i>	0.003	0.32	1.00	0.99-1.00
<i>Peso al nacimiento del niño.</i>	0.72	0.04	2.05	1.03-4.08
<i>Primogenitura.</i>	-1.21	0.005	0.30	0.13-0.70
<i>Consumo de alcohol de la madre antes del embarazo</i>	-1.16	0.001	0.31	0.16-0.60
<i>Hacinamiento alto</i>	0.26	0.49	1.30	0.61-2.78

**El modelo se ajustó con las variables antecedentes familiares con cáncer, infección primer año de vida del niño, presencia de alergias, tabaquismo del padre antes del embarazo, consumo de alcohol de los padres antes del embarazo.

TABLA 7. Análisis de regresión logística para no alimentación al seno materno en niños con síndrome de Down

Variables	B	Sig.	Exp(B)**	IC 95%
<i>No lactancia materna</i>	0.21	0.54	1.23	0.63-2.38
<i>Infecciones durante el primer año de vida del niño</i>	0.38	0.29	1.47	0.72-2.99

**El modelo se ajustó por las variables: sexo del niño, peso del niño al nacimiento, hospitalización por infección, consumo de alcohol materno antes del embarazo, nivel de hacinamiento.

TABLA 8. Análisis de regresión logística para no alimentación al seno materno en niños con síndrome de Down

Variables	B	Sig.	Exp(B)**	IC 95%
<i>Hospitalización por infección durante el primer año de vida del niño</i>	1.33	0.001	3.78	1.69-8.44

**El modelo se ajustó por las variables: sexo del niño, infección temprana, consumo de alcohol materno antes del embarazo, peso del niño al nacimiento, nivel de hacinamiento

23.2 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo padre o tutor

Sr(a):

del niño(a) _____

He sido informado que desde 1992 en los niños que habitan en la Ciudad de México se ha reportado un aumento importante en la aparición de casos nuevos de leucemia aguda (un tipo de cáncer en la sangre). Por esto, los Servicios de Hematología del Instituto Mexicano del Seguro Social y de los Hospitales de la SSA, han planeado un proyecto de investigación con el fin de determinar cuales son las causas de la leucemia aguda infantil y de la misma forma poder identificar población con gran riesgo para el desarrollo de este padecimiento.

Los resultados del presente estudio permitirán dar una explicación sobre las causas de la leucemia infantil en los niños que ya desarrollaron la enfermedad y en los que no presentan dicha enfermedad, permitirá identificar si ellos tienen riesgo para el desarrollo de la misma.

El estudio consiste en la realización de una entrevista en el hospital de atención aplicada por la Lic. Enf. Janet Flores Lujano quién se identificará. Yo he entendido que tanto la entrevista no representan un riesgo para la salud de mi hijo(a) o de mi persona. También he entendido que puedo decidir no participar en este proyecto, o retirar a mi hijo(a) del estudio en el momento que yo lo desee, sin que esto repercuta en la atención y servicios brindados por este hospital. Así mismo he entendido que toda la información proporcionada por mi es confidencial y autorizo a los investigadores de este proyecto a difundir los resultados de esta investigación, manteniendo siempre nuestro anonimato.

Habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación y la de mi hijo(a) en este proyecto, acepto participar en el estudio: "Asociación entre lactancia materna y el riesgo de desarrollar leucemia aguda en niños con síndrome de Down, residentes de la Ciudad de México".

_____ Nombre, dirección y firma del padre o tutor	_____ Fecha
_____ Nombre, dirección, relación con paciente y firma del testigo	_____ Fecha
_____ Nombre, dirección, relación con paciente y firma del testigo	_____ Fecha
<u>Lic. Enf. Janet Flores Lujano</u> Nombre y firma del investigador	_____ Fecha

Para dudas o comentarios comunicarse con la Lic. Enf Janet Flores Lujano, responsable del proyecto a la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría 3er. Piso, del Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI, de la Tel. 56276900 ext. 22451

Con copia para el paciente.

23.3 INSTRUMENTO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

ENCUESTA SOBRE LACTANCIA MATERNA, INFECCIONES Y HOSPITALIZACIÓN DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA DEL NIÑO

OBJETIVO: Identificar la lactancia materna, infecciones y hospitalización tempranas en niños con Síndrome de Down.

Fecha: |_|_|_|_|_|_|_|_|
Día Mes Año

Grupo: |_|_|_|_|_|

Folio: |_|_|_|_|

FICHA DE IDENTIFICACIÓN GENERAL

Nombre del niño (a): _____
Nombre (es) Apellido Paterno Apellido Materno

Nombre de la Mamá: _____
Nombre (es) Apellido Paterno Apellido Materno

Edad Mamá (actual).
|_|_| años.

Nombre del Papá: _____
Nombre (es) Apellido Paterno Apellido Materno

Edad Papá (actual).
|_|_| años.

Dirección: _____
Calle y número Colonia Delegación ó Municipio

Teléfono: Particular: _____ Trabajo: _____ Familiar: _____

CUESTIONARIO DEL NIÑO. Antecedentes Familiares No Patológicos.

9	Sexo del niño: 1) Masculino 2) Femenino	_ _
10	Edad del niño	_ _ años
11	Fecha de nacimiento del niño	_ _ _ _ _ _ _ _ Día Mes Año
12	¿El niño asiste a una escuela de Educación Especial? 1) Sí 2) No	_ _
13	¿Cuál es el nombre de la Institución de Educación Especial? _____	
14	¿Cuánto pesó el niño al nacer?	_ _ _ _

LACTANCIA MATERNA

15	¿El niño fue alimentado al seno materno? 1) Sí 2) No	_ _
16	¿Por cuántos meses?	_ _ _ _

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS DEL NIÑO

17	¿Cuántas veces al año su hijo se enferma de gripas o catarros?	_ _ veces
----	--	------------

18	¿Cuántas veces al año su hijo se enferma de anginas ó faringitis?			_ _ veces		
19	¿Cuántas veces al año su hijo se enferma del estómago?			_ _ veces		
20	¿El niño ha presentado infecciones en el oído? 1) Sí 2) No			_ _		
21	¿Durante el primer año de vida, su hijo padeció alguna enfermedad alérgica? 1) Sí 2) No 3) No recuerdo			_ _		
22	¿Qué tipo de enfermedad y/o infección alérgica presentó el niño? a) rinitis alérgica b) asma bronquial c)alergia en la piel d) enfermedad alérgica (especifique) ¿Cuál?_____			_ _		
23	¿Durante el primer año de vida, su hijo padeció alguna enfermedad? 1) Sí 2) No 3) No recuerdo			_ _		
24	Especifique la enfermedad que padeció, edad que tenía al enfermar y si fue hospitalizado					
	<i>Enfermedad</i>		<i>Edad en meses</i>	<i>Hospitalizado x esa enfermedad</i> 1) Si 2) No		<i>Tiempo de hospitalización (días)</i>
25	¿Durante el primer año de vida, su hijo padeció alguna infección? 1) Sí 2) No 3) No recuerdo			_ _		
26	Especifique la infección que padeció su hijo, la edad que tenía al enfermar y si fue hospitalizado					
	<i>Infección</i>		<i>Edad</i>	<i>Hospitalizado x esa enfermedad</i> 1) Si 2) No		<i>Tiempo de hospitalización (días)</i>
27	¿Su hijo presentó alguna de las siguientes infecciones?					
	<i>Nombre</i>	<i>1)Si 2)No</i>	<i>Edad</i>		<i>Nombre</i>	<i>1)Si)No</i>
	a) Bronquitis				e) Influenza	
	b) Bronquiolitis				f) Laringitis	
	c) Bronconeumonía				g) Faringoamigdalitis	
	d) Neumonía				h) Otra	
28	¿Después del primer año de vida su hijo padeció alguna enfermedad y/o infección? 1) Sí 2) No 3) No recuerdo			_ _		
29	Especifique la enfermedad y/o infección que padeció, edad que tenía al enfermar y si fue hospitalizado					

Enfermedad y/o Infección	Edad	Hospitalizado x esa enfermedad 1) Si 2) No	Tiempo de hospitalización (días)

30 ¿El niño ha presentado alguna de estas enfermedades?

Nombre	1)Si 2)No	Edad	Nombre	1)Si 2)No	Edad
Sarampión			Rubéola		
Varicela			Hepatitis		
Paperas			Influenza		
Tos ferina			Otra ¿Cuál?		

31 ¿El niño ha tenido que ser llevado a alguna guardería?
1) Sí 2) No 3) No recuerdo

SIGNOS Y SÍNTOMAS (sólo para casos de leucemia)

20 ¿Cuándo le diagnosticaron al niño la leucemia aguda?
Día Mes Año

21 ¿Qué síntomas presentó el niño y cuánto tiempo antes del Diagnóstico?
a) Fiebre b) Moretones c) Dolor de huesos d) Palidez e) Vómito
f) Sangrados g) Pérdida de Peso h) Cefalea i) Bolas en el cuello, axilas etc.
Tiempo Dx.
Signos-Síntoma

CUESTIONARIO DE LA MAMÁ. Antecedentes Personales

22 ¿Qué edad tenía cuando se embarazó de (nombre del niño)? años.

23 ¿Alguna vez usted ha fumado? 1) Sí 2) No

24 ¿A qué edad comenzó a fumar?

25 ¿Cuántos cigarrillos fuma actualmente por?
a) día b) semana c) mes d) año cantidad
Por

26 ¿Alguna vez usted ha tomado alguna bebida alcohólica? 1) Sí 2) No

27 ¿Qué edad tenía cuando comenzó a tomar bebidas alcohólicas?

CUESTIONARIO DEL PAPÁ. Antecedentes Personales

28 ¿Alguna vez usted ha fumado? 1) Sí 2) No

29 ¿A qué edad comenzó a fumar?

30 ¿Cuántos cigarrillos fuma actualmente por?
a) día b) semana c) mes d) año cantidad
Por

31 ¿Alguna vez usted ha tomado alguna bebida alcohólica? 1) Sí 2) No

32 ¿Qué edad tenía cuando comenzó a tomar bebidas alcohólicas?