



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

“ASOCIACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE VITAMINAS
Y HIERRO DURANTE EL EMBARAZO Y 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 TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

MARÍA LUISA ORTEGA BALDERAS

ASESOR: D. en C. JUAN MANUEL MEJÍA ARANGURÉ



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 ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis :

"Asociación entre el consumo de vitaminas y hierro durante el embarazo
y riesgo de desarrollar leucemia aguda en niños con síndrome de Down
residentes de la ciudad de México".

que presenta la pasante: María Luisa Ortega Balderas
con número de cuenta: 7330286-9 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 14 de mayo de 2008.

PRESIDENTE	<u>MFC. Ma. Eugenia Posada Galarza</u>	
VOCAL	<u>Dra. Sandra Díaz Barriga Arceo</u>	
SECRETARIO	<u>D.C Juan Manuel Mejía Aranguré</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>MFC. Cecilia Hernández Barba</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>	

Agradecimientos

Colaboradores: Agradezco a cada una de las personas responsables de las Instituciones de Salud por todo el apoyo brindado para la realización de este trabajo: Fajardo-Gutiérrez A, Martínez-García MC, Bernáldez-Ríos R y Salamanca-Gómez F, del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI. Navarrete-Navarro Susana de la Coordinación en Salud, CMN Siglo XXI. Ishikawa A, del Hospital de Petróleos Mexicanos. Del Ángel-Guevara O y Mijangos-Huesca FJ del Hospital Militar. Pérez-Vera P, Romero-Guzmán L y Paredes-Aguilar R, del Instituto Nacional de Pediatría INP. Ortiz-Fernández A y Del Campo-Martínez M Ángeles del Centro Médico La Raza. Gorodezky-Lauferman C, Flores-Aguilar H, del INDRE. Martínez-Avalos A, del Hospital Infantil de México. Asimismo, agradezco el apoyo de las personas responsables de las Instituciones de Educación Especial, entre ellas: maestra Silvia García de la Fundación John Langdon Down; Dra. Susana Ramírez, Dr. Pedro González y Lic. María de los Ángeles Rojas de la Fundación CTDUCA; Lic. María del Carmen Mejía de la Fundación CEDAC.

De manera especial, estoy muy agradecida con el *Dr. Arturo Fajardo Gutiérrez*, jefe de la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica del CMN Siglo XXI, por su gentil trato, por sus enseñanzas durante las sesiones de artículos y de los libros de epidemiología. Y desde luego, por brindarme un espacio y aceptación en esta Unidad para la realización y culminación de una meta más en mi vida. Por todo su apoyo y consideración, de verdad muchas gracias.

A mi tutor y asesor: D en C. Juan Manuel Mejía Aranguré. No tengo las palabras apropiadas que muestren mi gratitud, mi cariño y todo mi respeto a tu persona y a tu trabajo tan profesional y diligente que observé en tu vida durante todo este período de elaboración de tesis. De verdad, gracias encarecidamente por tu disposición, tiempo, apoyo, esfuerzo, comprensión, enseñanza, asesoría, espacio y paciencia, pero sobre todo tu ejemplo de profesionalismo, disciplina y responsabilidad en tu campo de trabajo. Gracias por soportarme.

A mi profesor: M en C. Manuel Carlos Ortega Álvarez, gracias por los momentos inolvidables de compañerismo, eres todo un líder de la convivencia. Como olvidar esas “asesorías” mientras escribía en el ordenador, y las clases de Epidemiología en grupo, simplemente fueron ¡fantásticas! De verdad, gracias por todo el tiempo que invertiste en mí y la paciencia de santo que te sostuvo durante este período.

A mis abuelos: a mi papá Román quien siempre me exhortó a seguir adelante, gracias por tus oraciones a Dios por mí. A mi mamá Luisita por su cariño, su tiempo y dedicación para compartir conmigo tantas cosas inolvidables, y por sus palabras de aliento siempre. A mi abuelita Mary por todas sus atenciones, cuidados y amor, gracias.

A mis padres: por darme la vida, por sus desvelos, por su apoyo en todo tiempo y en todas las cosas en cada una de las etapas de mi vida escolar, por su cuidado, amor y enseñanzas en todo momento, gracias.

A mis hermanos: Pau y Lau, Jorge y Clara, por su apoyo, cariño y comprensión pero sobre todo, por darme dos sobrinas preciosas: Ingrid e Isabel, quienes son ejemplo de respeto, esfuerzo y trabajo. A Ruth y Miriam gracias por su cariño y ayudarme incondicionalmente.

A mis familiares: tíos, primos y sobrinos, gracias por todo su cariño. En especial a Coky, Rosa y Juan por apoyarme siempre en mi vida estudiantil, fueron ejemplo de estudio que me impulsó también a continuar; a Rubén, Horacio y Benjamín por ser un ejemplo de constancia, inteligencia y trabajo todo el tiempo que conviví con ustedes; a Francis y Luis por su aprecio y aliento. A mi tía Mae por ser mi maestra en la infancia y darme su amor. A todos los quiero mucho.

A mi querida FES-C: que representa a cada uno de mis profesores y compañeros de quienes recibí un ejemplo de esfuerzo y trabajo; al personal de biblioteca, hemeroteca y laboratorios por su servicio y atención, a todos gracias. De manera especial agradezco a mis maestros Dr. René Miranda Ruvalcaba y Dr. Ricardo Santiago Díaz, su enseñanza llena de entusiasmo, dedicación y esfuerzo, son un ejemplo para mí de profesionalismo, calidad y trabajo. Gracias por su comprensión y apoyo en los momentos que como alumna buscaba seguir adelante. Y al profesor Dr. Felipe Ángeles por su cordialidad, apoyo y enseñanza de la PC y otros temas importantes. A todo el equipo del laboratorio de Química Orgánica gracias. Les recuerdo siempre con cariño y gratitud. Un saludo y gratitud especial a Caty Salceda.

Especiales: Gracias a Paty y Norma V G por compartir conmigo su amistad en la Universidad. América te recuerdo siempre con mucho cariño. A Lety, Almita y Arturo Nava por sus palabras de aliento y sus oraciones; Male García por invertir tiempo en mí y enseñarme con su vida a creer y confiar en Jesucristo en todo momento. Rubén y Amalia por su genuino interés en mi superación profesional, su apoyo y amistad. Francisco Javier, por presentarme al Hijo del Hombre y enseñarme a recibir su amor y salvación eternos. Conchita y Angelina Bazaldúa porque dejaron con su enseñanza una huella de amor imborrable en mí. La familia Pineda Albavera por su tiempo y enseñanzas en un período de la vida muy peculiar. Imposible olvidar al Q. M en C. Humberto Bojórquez por el cuidado que tuvo de mi vida en un tiempo difícil, gracias por tu aprecio, tu tiempo, tus cantos y palabras de aliento. Marilú, gracias por tu apoyo y asesoría en este trabajo. Janet, gracias por tu apoyo invaluable en los momentos de trabajo, por tu sentido del humor y entusiasmo. Mary Perfecto, gracias por tu aprecio, orientación y apoyo en el proceso de este trabajo. Ericka, gracias por tus atenciones. En particular, agradezco a todas las personas que fungieron como encuestadores: enfermeras y médicos, sin los cuales este trabajo no habría podido realizarse. Asimismo, agradezco a los directivos de mi trabajo en secundarias, por todo su apoyo y comprensión. Maestra Maru, gracias por su tiempo y recomendaciones valiosas en la redacción y presentación de esta tesis. Dra. Sandra, Maestra Bety y Maestra Cecy, gracias también por su tiempo, observaciones y correcciones a este trabajo. D en C. Juan Manuel Fernández, gracias por sus enseñanzas, su profesionalismo, su disciplina y su cordialidad en la convivencia con sus alumnos. Dr. Pedro Gómez, gracias por permitirme soñar y aplicar mis conocimientos en un área que nunca me imaginé trabajar, gracias por sus recomendaciones y enseñanzas.

A mi Padre Celestial y Salvador: Gracias por amarme desde antes de la fundación del mundo, por formarme y darme la vida, porque ante tus ojos fui de gran estima para Ti. Gracias, por darme una oportunidad más, para lograr la realización de este trabajo. Por darme a las personas adecuadas en cada una de las etapas de mi vida para enseñarme, exhortarme y orientarme. Especialmente por traerme a este lugar para aprender varias cosas valiosas. Gracias, por cuidarme como a la niña de tus ojos. Por tu fidelidad, tu justicia, tu amor, tu gozo, tu poder, tu Gran Nombre y tu Vida misma; pero más todavía por tu Precioso Hijo Jesús. Tu nombre y tu memoria, en verdad, son el deseo de mi alma,...en Ti solamente me acordaré de tu nombre, porque delicias hay a tu diestra para siempre. Hoy en la culminación de este trabajo, recordaré siempre que *“Jehová es mi pastor; nada me faltará...”*

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.

INDICE

	Página
TÍTULO.....	i
OFICIO DE VOTOS APROBATORIOS.....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
CONTENIDO DEL INDICE.....	vi
RESUMEN.....	viii
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	4
ANTECEDENTES:.....	5
MODELO CONCEPTUAL.....	6
GENERALIDADES.....	7
METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN:	
MATERIAL Y MÉTODOS:.....	21
DISEÑO DE ESTUDIO.....	21
CRITERIOS DE:.....	21
INCLUSIÓN	
EXCLUSIÓN	
ELIMINACIÓN	
POBLACIÓN.....	22
TAMAÑO DE MUESTRA.....	22
VARIABLES.....	23
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	24
ESTANDARIZACIÓN DEL INSTRUMENTO	30
FUENTE DE SELECCIÓN DE CASOS	30
FUENTE DE SELECCIÓN DE CONTROLES	31
RECOLECCIÓN DE DATOS.....	31
PLAN DE ANÁLISIS.....	34
RECURSOS:.....	35
HUMANOS	
MATERIALES	
FINANCIEROS	
ASPECTOS ÉTICOS DE LA LEY GENERAL	36
DE SALUD.	

	Página
RESULTADOS.....	37
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	37
TABLAS:	
1. ANÁLISIS DE FRECUENCIAS.....	39
2. ANÁLISIS DE FRECUENCIAS CONTINUACIÓN	41
3. ANÁLISIS DE FRECUENCIAS CONTINUACIÓN	44
4. ANÁLISIS BIVARIADO.....	46
5. ANÁLISIS POR REGRESIÓN LOGÍSTICA NO-CONDICIONADO PARA (LA).....	47
6. ANÁLISIS POR REGRESIÓN LOGÍSTICA NO CONDICIONADO PARA (LAL).....	48
7. ANÁLISIS POR REGRESIÓN LOGÍSTICA NO CONDICIONADO PARA (LAM).....	49
DISCUSIÓN.....	51
CONCLUSIONES.....	58
REFERENCIAS.....	60
APÉNDICES:.....	78
1. POSIBLES RUTAS DE EXPOSICIÓN PARA LA ETIOLOGÍA DEL CÁNCER.....	78
2. RUTA METABÓLICA HUMANA DEL FOLATO	79
3. TRANSPORTE Y METABOLISMO DEL HIERRO	80
4. INTERACCIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO	81
5. CARIOTIPO PARA SÍNDROME DE DOWN	82
6. INSTRUMENTO DE MEDICIÓN.....	84
7. TITULO SEGUNDO: DE LOS ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS: CAPÍTULO I.....	89
8. PICO DE INCIDENCIA DE EDAD PARA LAL.	93

SUPLEMENTOS DE HIERRO Y VITAMINAS DURANTE EL EMBARAZO Y LEUCEMIA AGUDA EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN.

Resumen

Introducción: En la Ciudad de México y en diversos países del mundo, se han realizado estudios epidemiológicos que muestran una tendencia al incremento de las leucemias agudas (LA) en la población infantil. Datos de estudios recientes muestran que el uso materno de vitaminas y hierro durante la gestación pueden disminuir el riesgo de leucemia aguda en la descendencia. Los niños con síndrome de Down (SD), en particular, son altamente susceptibles a desarrollar LA, con un riesgo de 20 veces más que la población general. El mejor modelo representativo de la población infantil para evaluar la interacción susceptibilidad-ambiente, es la valoración de la interacción entre factores ambientales y SD para el desarrollo de leucemia aguda.

Objetivo: Evaluar el consumo materno de vitaminas y hierro durante el embarazo y su asociación con el riesgo de desarrollar leucemia aguda en niños con SD.

Material y Métodos: *Diseño:* Casos y Controles. *Muestra:* Participaron cuatro hospitales de la Ciudad de México que atienden aproximadamente al 95% de todos los casos de la población infantil con LA residentes de la Ciudad, y tres escuelas de educación especial para niños con SD. Un total de 228 niños con SD sanos como controles y 57 casos con SD y LA, todos menores de 16 años, casos prevalentes como incidentes constituyeron el total de la muestra. Se tomó como base un cuestionario bien estructurado, adaptado del Módulo de Cuestionarios del Instituto Nacional del Cáncer en los Estados Unidos de América. Este cuestionario fue utilizado por enfermeras capacitadas para realizar las entrevistas respectivas a los padres de los casos y los controles acerca de la frecuencia de sus exposiciones y las del niño índice; así como información demográfica, estilos de vida de la familia, antecedentes patológicos y no patológicos; de esta manera se realizó la medición de las mismas. La captura de los registros se realizó en una base de datos utilizando el programa estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*).

Análisis: Se aplicaron a las variables de estudio los análisis de tipo estadístico simple, bivariado, estratificado y el modelo de regresión logística no condicionado para evaluar la confusión potencial.

Resultados: Estos se presentaron en forma de tablas, que describen a cada una de las variables de estudio. Se calculó la razón de momios (RM) e intervalos de confianza al 95% (IC95%) utilizando modelos de regresión logística no condicionada. Se encontró una disminución en el riesgo de desarrollar LA con el consumo de vitaminas durante el embarazo (RM=0.84; IC95%=0.45-1.58), pero con el consumo de hierro se encontró un riesgo moderado (RM=1.52; IC95%=0.79-2.83). Cuando se estratificó por tipo de leucemia, se observó una asociación inversa ligeramente incrementada entre vitaminas y leucemia aguda linfoblástica (LAL) (RM=0.63, IC95%=0.29-1.36) y para consumo de hierro no hubo asociación. En los niños con leucemia aguda mieloblástica (LAM), para el consumo de vitaminas se obtuvo una RM=1.83 con IC95%=0.40-8.39 y para el consumo de hierro una RM=11.23 e IC95%=1.04-121.1

De las variables potencialmente confusoras, el ser hijo primogénito implica una protección para que el niño no desarrolle leucemia al obtenerse una RM=0.32 con intervalo de confianza muy significativo de (0.15-0.72). el nivel de hacinamiento que predomina en el hogar fue de alto riesgo para los niños que desarrollaron leucemia como muestra la RM=3.67 y un IC=1.99-6.78 muy significativo. El estudio de ultrasonido mostró ser un factor de protección durante el embarazo con una RM=0.38 y un IC=0.21-0.69 para que el niño no desarrolle leucemia. Y finalmente, la exposición postnatal del niño a radiografías parece actuar como un protector con una RM=0.24 y un IC=0.13-0.44, sin embargo, la frecuencia de niños controles fue mayor para la no exposición.

Conclusión: La exposición a vitaminas durante el embarazo no es factor de riesgo para desarrollar LA infantil.

INTRODUCCIÓN

En el mundo la primera causa de cáncer en niños menores de 15 años es la leucemia. Las leucemias agudas (LA) son el tipo de cáncer más frecuente en la infancia (1). Recientemente, se han reportado datos que indican que este tipo de neoplasias han venido en aumento en la ciudad de México (2,3) y en diversas partes del mundo (4). Durante el período de 1982 a 1991, se reportó un incremento en la incidencia de las leucemias de 7.75 por millón a 22.19 por millón en los niños menores de 15 años residentes del Distrito Federal (5). En datos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se encontró una frecuencia para el período 1993-1994 de 34 por millón y para 1996 se reportó una tasa de 74 por millón (6).

Los factores de riesgo para desarrollar leucemia pueden ser de tipo exógeno o endógeno. En los informes internacionales se han propuesto múltiples factores asociados con leucemia infantil como sexo, edad, raza, nivel socioeconómico elevado, radiación ionizante *in utero* (7), radiación ionizante postnatal (terapéutica), edad materna avanzada (>35 años), orden al nacimiento (teniendo mayor riesgo los primogénitos), historia de abortos previa al nacimiento del niño índice, nacer con peso mayor de 3500 g, tabaquismo antes y durante el embarazo, exposición ocupacional de los padres a hidrocarburos, infecciones postanatales tardías, profilaxis con vitamina K en el recién nacido (8), uso postnatal de cloranfenicol (9), agentes de quimioterapia, consumo de alcohol durante el embarazo, exposición del niño a insecticidas, uso de marihuana durante el embarazo (10), exposición de los padres a benceno y a radón (11)

En niños residentes de la ciudad de México, se han identificado factores similares (12,13) y otros, asociados también al desarrollo de leucemia como antecedentes familiares de cáncer con una razón de momios (RM) de 1.93 con intervalos de confianza (IC 95%) de 1.2-3.63, exposición a fertilizantes (RM=4.73 e IC=1.05-24.14), exposición a insecticidas con RM=1.93 (IC=1.05-3.56) y vivir cerca de cables de distribución eléctrica de alta tensión con RM=2.63 (IC=1.26-5.36). Factores que fueron corroborados en una investigación posterior (14).

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) y la leucemia aguda mieloblástica (LAM) son las dos estirpes celulares más comunes de la leucemia aguda. Se han propuesto varias hipótesis para el origen de las leucemias agudas. Una propone un origen *in utero* debido a translocaciones cromosómicas (LAL infantiles) (15). Algunos cambios genéticos pueden surgir de enfermedades presentes en la madre durante el embarazo (16). Otras dos promueven un origen infeccioso para LAL infantil; una debido a una mezcla de poblaciones (por inmigración), donde individuos susceptibles (17) resultan infectados. La segunda, sugiere una infección tardía en la vida del niño (18). Propuesta similar a la "hipótesis de la higiene" que explica el origen de las alergias, el asma y la diabetes tipo I (19).

Dentro de los factores propios del individuo está la predisposición genética que puede incluir anormalidades cromosómicas. La alteración genética que se relaciona con mayor frecuencia a las leucemias agudas es el síndrome de Down (SD) (20). De todos los casos con leucemias agudas, entre el 1.7 y el 4.2% padecen síndrome de Down (21).

El síndrome de Down es la única alteración genética que se acepta asociado causalmente a leucemia aguda infantil (22). Los niños con síndrome de Down (SD) son altamente susceptibles a desarrollar LA, con un riesgo de 20 veces más que la población general. La razón por la que el síndrome de Down predispone a la leucemia no se ha podido esclarecer. Lo que permite suponer que otros factores, entre ellos los ambientales, en unión a esta predisposición sea lo que conduzca a la génesis del cáncer (23). Datos de estudios recientes muestran que el uso de vitaminas y hierro durante la gestación pueden disminuir el riesgo de leucemia aguda en la descendencia, en particular, en niños con síndrome de Down.

El presente trabajo, está basado en el primer estudio epidemiológico de casos y controles, realizado a nivel nacional, en 285 niños con síndrome de Down en total, residentes de la ciudad de México. El estudio fue dirigido por el D en C. Juan Manuel Mejía Aranguré, por más de 5 años, en la Unida Médica de Epidemiología Clínica en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se obtuvo una muestra de 57 casos (niños con síndrome de Down y leucemia) de los Hospitales del D.F de tercer nivel de atención médica y de la Secretaría de Salud que atienden a niños con cáncer. Los 218 controles (niños con síndrome de Down sin leucemia) fueron obtenidos de Escuelas de Educación Especial (Fundación John Langdon Down, CTDUCA y CEDAC). El paquete estadístico que se utilizó primeramente fue Epi Info y después SPSS para el análisis de regresión logística. Este estudio valoró diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de leucemia aguda. Los factores que pudieron identificarse como de riesgo en este estudio fueron: hacinamiento alto en el hogar, sexo del niño índice, edad de la madre al nacimiento del niño, radiografías en el embarazo, antecedentes familiares con cáncer y peso al nacimiento.

Actualmente en la ciudad de México, no hay estudios de investigación epidemiológicos que demuestren la influencia de la exposición a suplementos de vitaminas en una población pediátrica con síndrome de Down. Un sólo estudio internacional ha reportado asociaciones entre vitaminas y hierro durante el embarazo con el desarrollo de leucemia aguda en niños con este síndrome (24). Hasta ahora, todos los estudios conocidos sobre el uso de vitaminas han estado asociados más consistentemente con una reducción de los defectos del nacimiento (25). En este trabajo se examinaron las variables "vitaminas y hierro" para determinar el tipo de asociación con la leucemia. Se registró un efecto protector para las vitaminas y leucemia, no así para el hierro que se obtuvo un riesgo no significativo para la enfermedad. Los resultados obtenidos incrementarán las evidencias del tipo de relación de estas variables con LA, LAM y LAL, en niños con SD, y posiblemente también contribuya a esclarecer la etiología de la enfermedad.

La razón para trabajar con una población infantil con SD, es porque son el mejor modelo representativo para la población infantil en general. Este modelo es útil para evaluar la interacción “susceptibilidad-ambiente”, es decir, la interacción entre “exposición a vitaminas y SD” y la interacción “exposición a hierro y SD” relacionadas al desarrollo de leucemia aguda. Las evidencias que se tienen hasta la fecha, indican que tanto los niños con SD como los niños sin este síndrome, comparten los mismos factores de riesgo. Precisamente, las exposiciones en el hogar son algunos de los factores que requieren mayor investigación, como son los medicamentos. De estos, solamente las vitaminas y el hierro fueron considerados para su análisis en relación con el desarrollo de leucemia aguda. Será interesante, considerar el análisis de los medicamentos más comúnmente utilizados por las mamás antes y durante su embarazo, o de aquellos que se sabe podrían ser de riesgo para que su descendencia desarrolle leucemia.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre el consumo de hierro y vitaminas durante el embarazo y leucemia aguda desarrollada en la infancia, para conocer el efecto de los suplementos vitamínicos en los niños con síndrome de Down residentes de la ciudad de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Medir la frecuencia del consumo de suplementos de hierro y vitaminas durante la etapa del embarazo.

Identificar el tipo de relación entre el consumo materno de suplementos de hierro y leucemia aguda, leucemia aguda linfoblástica y leucemia aguda mieloblástica en niños con síndrome de Down a través de un análisis estadístico y un modelo matemático.

Identificar el tipo de relación entre el consumo materno de vitaminas y leucemia aguda, leucemia aguda linfoblástica y leucemia aguda mieloblástica en niños con síndrome de Down a través de un análisis estadístico y un modelo matemático.

Introducir al análisis estadístico las variables sociodemográficas y las probables de ser potencialmente confusoras por su posible asociación con leucemia aguda, para controlar la confusión y dar validez al estudio por regresión logística.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El planteamiento de la pregunta de investigación para el estudio de una población pediátrica especialmente susceptible, como son los niños con síndrome de Down residentes de la ciudad de México es la siguiente:

¿Existe relación entre el consumo de vitaminas y hierro durante el embarazo y el riesgo de que un niño con síndrome de Down, desarrolle leucemia aguda en la infancia?

HIPÓTESIS

Los niños con síndrome de Down tienen menor riesgo de desarrollar leucemia aguda en la infancia si la madre toma vitaminas y hierro durante el embarazo, comparados con los niños Down que no son expuestos previamente a estos suplementos durante la gestación.

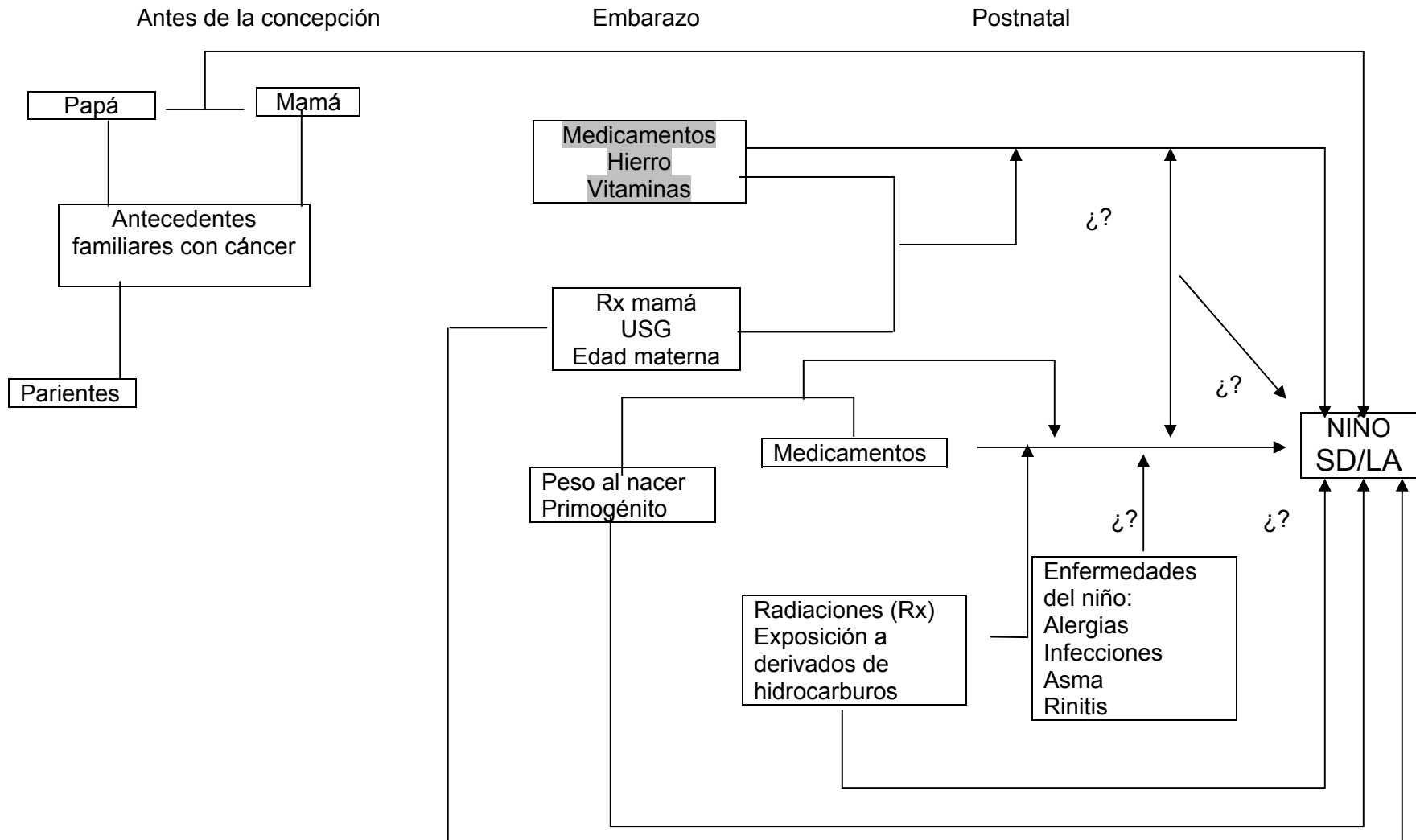
ANTECEDENTES:

MODELO CONCEPTUAL

Y

GENERALIDADES

MARCO TEÓRICO y CONCEPTUAL



Etapas de desarrollo del niño que pueden ser afectadas por la exposición a medicamentos por parte de los padres antes de la concepción; durante el embarazo y la lactancia por parte de la mamá. Se consideran otros factores posibles de riesgo como los antecedentes familiares de cáncer que tienen los padres para que el niño desarrolle LA, otras exposiciones de la mamá durante el embarazo y la lactancia, la influencia de edad de la madre y las exposiciones directas del niño que son otras vías de riesgo para desarrollar la enfermedad (¿?). Ultrasonido durante la gestación (USG)..

GENERALIDADES

Epidemiología Descriptiva de las Leucemias Agudas

Las leucemias agudas (LA) son el tipo de cáncer más frecuente en niños menores de 15 años se caracteriza por ser una enfermedad de tipo heterogéneo con dos subtipos más comunes: la leucemia aguda linfoblástica (LAL) y la leucemia aguda mieloblástica (LAM). Son consideradas como el resultado de la interacción de diferentes factores de susceptibilidad del individuo con diversos factores ambientales, dándose en un tiempo de mayor vulnerabilidad del niño (1). Estudios epidemiológicos reportan que la frecuencia de las leucemias agudas ha estado incrementándose en diferentes partes del mundo (4). Sin embargo, como un paradoja su incidencia global es rara puesto que en los países industrializados menos del 1% de todas las neoplasias ocurren en la población infantil (26). En los tempranos años 1980s, la leucemia aguda fue la causa más común de muerte debido a cáncer infantil en los Estados Unidos. En su población de 1 a 19 años de edad, hoy se presenta como la segunda causa de muerte, superada únicamente por los accidentes (27,28). En México, el cáncer infantil pasó del décimo tercer lugar como causa de muerte en 1971, al segundo lugar entre la población de 1 a 14 años de edad a partir del año 2000 (29). En nuestro país las leucemias agudas representan aproximadamente el 40% de todas las neoplasias, mientras que en los países industrializados constituyen entre 30 y 34 % (5,30). La tasa de mortalidad por cáncer en los países subdesarrollados es el doble que en los países desarrollados (31,32).

En los Estados Unidos, la incidencia de LAL infantil tuvo un incremento no significativo entre 1995 y 2002 (33). En México también se ha observado este incremento en su frecuencia, presentando una de las tasa más altas del mundo. Datos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) muestran que en la ciudad de México, la incidencia de leucemias agudas aumentó, particularmente linfoblásticas (LAL), durante el período de 1982 a 1991, desde 7.75 por millón de niños menores de 15 años hasta 22.19 por millón (34). En México tenemos una de las tasas de incidencia más altas del mundo, pues entre 1993 y 1994 se encontró una frecuencia de 34 por millón (35); entre 1996 y 1998 se observó de 60.3 (36) y del período de 1996 a 2000 mostró una tasa de 63.7 por millón (37). Por otro lado, en informes recientes se describe que para las instituciones de salud, el costo de la atención de cada niño con cáncer representa alrededor de 620 mil dólares anuales (38).

Las leucemias agudas son enfermedades monoclonales que se originan principalmente en la médula ósea, caracterizadas por un crecimiento incontrolado de formas celulares inmaduras de los componentes sanguíneos llamados blastos (39). Las formas agudas de la leucemia son más frecuentes en la infancia que las formas crónicas, pues estas raras veces exceden el 4% de todos

los diagnósticos de leucemia (28). Ellas representan el 32% de todos los cánceres diagnosticados entre la población pediátrica (14).

Los linfoblastos (39), precursores de las células linfoides, proliferan de manera desordenada como una clona mutante hematopoyética causada por una expresión anormal de genes resultantes de translocaciones cromosómicas (40). Esta clona reemplaza a los elementos normales de la médula ósea en una etapa temprana de desarrollo, resultando en un marcado decremento en la producción de células sanguíneas normales. Consecuentemente ocurre anemia, trombocitopenia, y neutropenia en diferentes grados. Los linfoblastos también proliferan en otros órganos aparte de la médula, particularmente en el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos.

Las clasificaciones celulares de LA son de gran relevancia clínica y biológica utilizándose como marcadores inmunoquímicos, citoquímicos o citogenéticos, y pueden ayudar en la categorización del clon linfoide maligno (41). Dependiendo de la estirpe celular afectada, se distinguen principalmente, tres tipos morfológicos: Linfoblásticas (LAL), mieloblásticas (LAM) y de estirpe no-diferenciada de (LAND) (42). Un estudio, identificó el gene de esta estirpe de leucemia y otro describió que las leucemias agudas en los niños menores de un año tienen un comportamiento clínico y pronóstico muy distinto al de las estirpes histológicas de los niños mayores (LAL de infantes en menores de 1 año, LAL común la más notable, en niños de 2 a 5 años). Puesto que LAND presenta una alteración genética muy consistente del gene "leucemia-linfoide-mieloide" (MLL) que corresponde a un tipo completamente distinto del linfoblástico y mieloblástico, se ha sugerido que esta nueva leucemia, en los menores de un año, se clasifique como un nuevo tipo (43,44).

De la leucemia aguda el 85% de casos son diagnosticados con LAL que tiene un pico de incidencia de edad predominante en las edades de 2 a 5 años (45-47) (Apéndice 8). La leucemia mieloblástica aguda (LAM) constituye un poco más de 14% de los casos en poblaciones blancas y ligeramente una proporción más alta en Asia y en poblaciones negras de Norte América (28,48) sin un pico de edad claro. Y la leucemia no-diferenciada o LAL de infantes, es diagnosticada en niños menores de un año aproximadamente en 1% de los casos (2,42). La incidencia más alta de LAL en el mundo se ha presentado en diversos países como Italia, los Estados Unidos (49), Suiza o Costa Rica (44.7 casos por millón) (50). Actualmente, México es una de las naciones con mayor índice de leucemia infantil en menores de 15 años con una tasa promedio anual de incidencia de 58.4 por millón de niños. (37)

En relación al género, LAL es ligeramente más común en los hombres que en las mujeres, y en los niños con ciertos desórdenes congénitos y de piel blanca (51,52). Y en relación a la edad, LAL es más común en niños que en adultos. LAL en la población infantil se presenta aproximadamente cinco veces más frecuente que la leucemia mieloblástica aguda (LAM) (26).

Los subtipos de LAL y LAM se caracterizan frecuentemente por alteraciones genéticas, incluyendo mutaciones de punto y deleciones, así como translocaciones cromosómicas (53), las cuales incluyen fusión de genes y cambios en el número de cromosomas (hipodiploidía o hiperdiploidía) (54). Se ha encontrado, que más de 200 genes están involucrados en estas alteraciones cromosómicas, muchas de ellas son raras y sólo ciertos genes han estado asociados con la leucemia infantil (40). Estos incluyen los genes MLL, TEL, y AML1, todos los cuales pueden fusionarse con otros 15 genes más.

Algunos cambios genéticos pueden surgir de enfermedades presentes en la madre durante el embarazo, como influenza-neumonía, asociados con un riesgo incrementado de leucemia infantil en la descendencia (55-58). Se han propuesto dos hipótesis para explicar la etiología infecciosa de LAL infantil debido a la respuesta anormal por parte del niño a infecciones comunes que jugarían un papel decisivo en el desarrollo de la enfermedad. Una promueve su origen en una mezcla de poblaciones debido a la inmigración de individuos susceptibles y previamente no expuestos que resultan infectados (17). La segunda, sugiere “una infección retrasada o tardía”, donde la causa es una carencia de exposición y una falla de la modulación del sistema en la infancia (59,60), similar a la “hipótesis de la higiene”, que explica las alergias, el asma y la diabetes tipo I (19).

Debido a que en los niños el período de exposición potencial es mucho más corto que en los adultos, se ha propuesto un origen fetal para leucemia (15,57,61,62). Existe un efecto causal de la exposición en la vida temprana del niño o *in utero*, ocasionando translocaciones cromosómicas (40,63). Los estudios de Guthrie concluyeron que en todos los casos de LAL de infantes se presentan fusiones del gene MLL (64,65). En la mayoría de los casos de la forma más común de LAL se presenta la fusión del gene AML1 y esto se demuestra por las translocaciones cromosómicas características que están presentes al nacimiento (63-66). En aproximadamente la mitad de los casos de LAM se presentan translocaciones del cromosoma 8 y cromosoma 21 (64). Estos resultados subrayan la importancia de examinar los factores de riesgo potenciales en el ambiente *in utero*.

Factores de Riesgo, Exposiciones y Leucemia Aguda.

Estudios epidemiológicos de cáncer en la población pediátrica han evaluado un gran número de posibles factores de riesgo de tipo ambiental, genético y familiar e infeccioso para su desarrollo. De estos, sólo 5 a 15 % de los factores genéticos en niños han sido confirmados, por lo que los genes han contribuido modestamente en identificar el riesgo de cáncer (23,67-69). Las exposiciones ambientales y factores exógenos explican únicamente 5 a 10% de la ocurrencia del cáncer en edades infantiles (27,68,69). Esto explica porque aún se desconoce la etiología de 80 a 90% de las neoplasias en los niños. Por esta razón, en los últimos 20 años se han realizado grandes estudios para identificar exposiciones y genes que expliquen ese 90% restante (70).

Diversos estudios mencionan diferentes factores de riesgo asociados a leucemia (71) como son el sexo de los hijos, edad del niño índice, raza, nivel socioeconómico elevado (72), radiación ionizante in útero, radiación ionizante postnatal (terapéutica), peso al nacimiento >3500 g y <2500 g, pérdidas fetales previas al embarazo, edad de la madre al embarazo (>35 años), ser hijo primogénito, tabaquismo antes y durante el embarazo (73), exposición ocupacional de los padres, infecciones postnatales, algunos alimentos, campos electromagnéticos (CEM), profilaxis con vitamina K en el recién nacido (74,75), uso postnatal con cloranfenicol (9), agentes de quimioterapia (11,76), consumo materno de alcohol durante el embarazo, exposición del niño a insecticidas (77), exposición de los padres a benceno e insecticidas, exposición a radón, (11,26) y el uso de diversos medicamentos y drogas ilícitas durante el embarazo (10).

Ahora bien, las exposiciones son de dos tipos, exógenas y endógenas y estas a su vez pueden clasificarse como físicas, químicas y biológicas. Entre las exposiciones *físicas* están las radiaciones ionizantes como los Rx y ultravioleta (78), exponiéndose el padre o la madre del niño índice, en la preconcepción o en ambiente *in utero* (79). Ésta es una de las pocas exposiciones por las cuales la relación causal con leucemia infantil, LAL y particularmente LAM han sido establecidas (80). Las radiaciones no-ionizantes como los campos electromagnéticos (CEM) han estado inconsistentemente ligados al desarrollo de leucemia aguda (81). En particular los CEM como carcinógenos del grupo 2B (posible carcinógeno) de la IARC, en un estudio nacional resultaron estar asociados con LA en una población pediátrica con síndrome de Down, altamente susceptible, reportando una razón de momios (OR=2.41; IC95%=1.00-5.87) y una intensidad electromagnética >6 mG (82). Las exposiciones *Químicas* de los padres y del niño, se registran por las sustancias a las que se encuentran más expuestos en tiempo y dosis. Las sustancias más utilizadas por ellos, en contacto directo o indirecto son: derivados de hidrocarburos, aceites, pinturas, pesticidas, solventes (benceno) y humo del tabaco, los cuales han estado débil o inconsistentemente asociados con otras formas de leucemia aguda (23,38,83). Alimentos contaminados con plaguicidas o presencia de nitrosaminas y nitrosamidas (84). El uso de medicamentos como el cloranfenicol (9), que también han reportado resultados inconsistentes. Las exposiciones *biológicas*, posiblemente sean las más específicas, como los diversos agentes

infecciosos: el virus HTLV-1 presente en la leucemia de células-T (85,86), virus de Epstein-Barr en el linfoma de Burkitt (87) y la bacteria *Helicobacter pylori* del cáncer gástrico (88,89) Sin embargo, la especificidad probablemente tenga que ver más con la susceptibilidad del niño, y el tiempo donde es más vulnerable y se llevó a cabo la exposición.

Las exposiciones que actúan antes del nacimiento y temprano en la vida del niño, se considera que son importantes determinantes de la leucemia infantil, y la lista de agentes sospechosos tanto químicos, físicos como biológicos, continúa incrementándose (90).

Todas estas exposiciones que involucran diversos factores de riesgo no son exclusivos de LA, sino que también se han asociado a otros tipos de cánceres, como por ejemplo, Rx relacionados con cáncer de tiroides (7); tabaquismo de los padres y exposición a hidrocarburos asociados al desarrollo de linfomas (28,81,91); campos electromagnéticos y vivir cerca de zonas con alta densidad de tráfico relacionados con tumores del SNC (92-95); retinoblastoma y exposición ocupacional con metales (96,97); tumores cerebrales y consumo materno de nitrosaminas en la dieta (84,92).

Podemos decir entonces que las exposiciones y factores de riesgo que se han considerado como causales *in utero* para los seres humanos son, las exposiciones carcinogénicas de altas radiaciones ionizantes (7,52,71,89), el consumo materno de dietilestilbestrol (DES) (83,98), gemelos homocigotos (99) o idénticos, donde un gemelo idéntico tiene dos veces más probabilidad que la población general de desarrollar leucemia si su hermano o hermana gemela desarrolló la enfermedad antes de los 7 años (100,101), quimioterapia del cáncer (59) y alteraciones genéticas como el síndrome de Down (102).

Síndrome de Down y Leucemia Aguda.

La gran diversidad de cambios cromosómicos y moleculares en las células leucémicas y la autorrestricción de la mayoría de las leucemias agudas, sugieren que estas son adquiridas, no hereditarias. Un poco más del 5% de las leucemias se asocia con síndromes de predisposición genética hereditaria (61) como la anemia de Fanconi, la ataxia telangetasia, el síndrome de Bloom, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Diamond-Blackfan y el de Shwachman-Diamond. Enfermedades con reparación del DNA defectuosa, caracterizada por múltiples anomalías congénitas y falla progresiva de la médula ósea (21,102-104). Sin embargo, el fenómeno de susceptibilidad más importante para el desarrollo de leucemia aguda en niños es el síndrome de Down.

El síndrome de Down, como anomalía cromosómica constitucional más frecuente se relaciona con las leucemias agudas en la infancia (22). Es un factor que predispone al desarrollo tanto de LAM como de LAL (105). Aproximadamente el 60% de LA en niños con SD son LAL y 40% son LAM (26). Esta asociación, leucemia infantil y síndrome de Down, se ha reconocido desde hace más de 70 años (106,107). Datos epidemiológicos indican que la trisomía 21 específicamente predispone a la leucemia (108). Esto significa que los niños con síndrome de Down (SD) son altamente susceptibles a desarrollar leucemia aguda (LA). Ellos tienen de 10 a 20 veces más riesgo (22,109) que en la población general y hasta 40 veces más (64) en comparación con los niños sin SD (21,104,110-112); aunque ha sido reportado un riesgo de hasta 50 veces mayor en un tipo especial de LAM-M7 (22,108). Para LAL, este riesgo sólo se observa en individuos menores de 20 años (104). En los individuos mayores de 20 años, el riesgo de padecer cualquier enfermedad oncológica es menor al de la población general (113). La razón de este incremento de riesgo en la población pediátrica, es la susceptibilidad intrínseca de las células trisómicas a los agentes carcinogénicos (22). Podemos mencionar que, de todos los casos con leucemias agudas, entre el 1.7 y el 4.2% padecen síndrome de Down (21). Estos hallazgos probablemente se deben a que los niños con SD, presentan una mayor frecuencia de mutaciones somáticas espontáneas (114) fenómeno que disminuye su frecuencia en la etapa de adulto comparándolo con la población en general (115,116).

Se reconoce que los niños que nacen de padres mayores de 35 años, tienen un riesgo incrementado de padecer problemas de salud en la infancia. Los padres mayores (pero no las mamás) pueden ser más probables en tener niños con nuevos desórdenes genéticos y mutaciones heredables, mientras que las madres mayores tienen más probabilidad de tener niños con trisomías, especialmente del cromosoma 21 (108,117,118). (Apéndice 1)

Debido a que el riesgo de LA se ha incrementado en los niños con trisomía 21, se propuso que la leucemia en niños con SD surge de la interacción, susceptibilidad genética y exposiciones

ambientales (20,64,119) similar a lo propuesto para los niños sin SD (120,121).). Un estudio reportó la presencia de trisomía 21 en células leucémicas de niños sin SD. Sin embargo, no hay datos concluyentes ni consistentes respecto a estas observaciones (16,122,123). Se ha especulado que varios genes del cromosoma 21 podrían jugar un papel importante en el desarrollo de leucemia aguda (24). De hecho, varios genes del cromosoma 21 se han encontrado desbaratados en la leucemia y es que algunas exposiciones o eventos pueden precipitar rompimientos cromosómicos cuya reparación inapropiada puede iniciar la enfermedad (64). Además se ha comprobado que algunas translocaciones específicas de los genes han estado implicadas con la leucemia (124). Estos resultados representan evidencias de que los genes del cromosoma 21 pueden estar causalmente relacionados al desarrollo de leucemia. Por lo que se ha propuesto que el estudio de los niños con SD que desarrollan LA podría guiar a la identificación etiológica de la leucemia aguda en los niños sin este síndrome. (16,20-23,105).

Los mecanismos más señalados en los niños con SD como predisponentes al desarrollo de LA son el aumento de la fragilidad cromosómica, alteración de los mecanismos de reparación del DNA, algunas alteraciones inmunológicas y aumento de la replicación viral (22,67,125). Se ha propuesto que el cromosoma 21 puede contener tres copias del gene AML (acute myeloid leucemia), localizados en la zona crítica del síndrome, aumentando la posibilidad de que estos niños desarrollen LA (126,127). También se ha identificado la familia de protooncogenes (ETS) en el cromosoma 21, los cuales asimismo, influyen en el desarrollo de LA (104,128).

La secuenciación reciente primero del cromosoma 21 y después de todo el genoma humano, ha abierto enormes posibilidades para descifrar los mecanismos genéticos que pueden estar involucrados en la susceptibilidad aumentada a desarrollar LA en niños con SD (69,129). A pesar de esta evidencia, se estima que sólo el 2% de los niños con SD, desarrollarán leucemia (104,130). Ahora bien, intentar explicar el origen de la leucemia exclusivamente por las exposiciones, sería ignorar primero que muchos niños han estado expuestos al mismo factor y no todos desarrollan la enfermedad. Por ejemplo, los niños afectados por el accidente de Chernobyl, no todos desarrollaron leucemia, ni se ha presentado tampoco un incremento en la frecuencia (131). Esto muestra que la exposición para desencadenar leucemia, es necesario la presencia de alguna susceptibilidad genética.

Es probable que el SD este funcionando como un factor de susceptibilidad a la enfermedad, pero es necesario que el niño con este factor se exponga a diferentes situaciones ambientales para que pueda desarrollar LAL (Apéndice 1) (22,23). En el modelo de Knudson para retinoblastoma, se ha propuesto que el SD podría actuar como la primera mutación y las exposiciones ambientales podrían generar la segunda mutación que por consecuencia traería el desarrollo de la enfermedad (67,105). Es decir, si dos niños uno con SD y el otro sin SD se exponen a los mismos factores ambientales, solamente el niño con SD desarrollará LAL, debido a su alta susceptibilidad.

Las evidencias señalan que las leucemias agudas que presentan los niños con SD son similares a las que presentan los niños sin este síndrome. Tienen una edad similar de ocurrencia y un pronóstico similar, por lo que, requieren el mismo manejo que las LA de niños sin SD (21). El niño con SD es particularmente vulnerable a las infecciones, teniendo alterada la función de las células T y además, los *natural killer* (NK) tienen baja actividad (132). Recalcando este último aspecto, se señala que si la LAL es el resultado de una respuesta agresiva a una infección, provocada por un agente común, entonces el niño que tiene mayor riesgo de desarrollar leucemia es un niño que inherentemente tiene una mayor susceptibilidad a sufrir infecciones (125). Greaves propone, “que la exposición a infecciones comunes en la infancia temprana puede proteger al niño contra LAL por contribuir a una maduración normal del sistema inmune, mientras que los niños cuya exposición se retrasa, estarán comparativamente en un riesgo más alto” (16-18). Algunos estudios apoyan esta propuesta mientras que otros, sus resultados han sido inconsistentes, debido a dos factores potenciales, la heterogeneidad biológica de la leucemia infantil y el poder estadístico insuficiente del estudio para probar las hipótesis dentro de los subgrupos de la leucemia (67).

Los eventos genéticos anteriormente mencionados en los niños sin SD, podrían surgir también de enfermedades en la madre durante el embarazo (20,60). Al margen de esta hipótesis, si se considera que durante los primeros tres años de la vida hay una gran producción de células por el sistema inmunológico, especialmente de las células pre-B (115) que al incrementarse el nivel de proliferación, provocaría un aumento en el efecto de cualquier tipo de agente cancerígeno. Reconocer 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 (77,85-89,97,133-135). Aunque, este tiempo biológico de mayor vulnerabilidad, explicaría solamente los casos de cáncer que aparecen en los picos de edad, mientras que la susceptibilidad momentánea podría explicar entonces los casos que aparecen fuera de los picos de edad.

Dada la diversidad biológica de la leucemia aguda, y su etiología que continúa siendo un enigma (23), podemos decir que la leucemia es el resultado de un mecanismo causal o interacción compleja, que al igual que en otros cánceres, involucra diversos factores: *Exposición a carcinógenos (endógena o exógena), susceptibilidad genética del individuo y tiempo vulnerable biológicamente determinado* (23,104,135). Fenómenos que en el individuo guardan un estrecho equilibrio con la naturaleza

Epidemiología Analítica de las Leucemias Agudas.

Recientemente, estudios realizados en niños con síndrome de Down residentes de la ciudad de México, se encontraron como factores de riesgo significativos asociados al desarrollo de leucemia aguda los antecedentes familiares de cáncer con una razón de momios (RM de 1.51 y un IC95% de 0.84-2.72), peso al nacimiento <2500 g con RM de 1.55 (IC95% 0.83-2.89), hacinamiento alto en el hogar con RM de 3.67 (IC95% 1.99-6.78) o radiografías durante el embarazo con OR de 1.30 (IC95% 0.45-3.74). Factores que junto con el consumo de vitaminas y hierro se analizaron estadísticamente.

Algunos estudios han comprobado que el riesgo de anomalías congénitas como los defectos en el tubo neural, se reduce en la descendencia de la madre que consume ácido fólico o vitaminas brevemente antes de la concepción o durante el embarazo (136,137). Se sabe que las vitaminas que contienen ácido fólico reducen los efectos teratogénicos (138). Se ha demostrado también que el riesgo de LAL infantil es más bajo en la descendencia de madres que tomaron ácido fólico o vitaminas durante el embarazo (139). Shaw y col., (140) primero no encontraron relación entre el uso materno de vitaminas durante el embarazo y LAL infantil [OR=1.0; IC95%=0.7-1.3]. Sin embargo, entre las madres que reportaron haber tomado vitaminas con ácido fólico, observaron un riesgo disminuido de LAL con la dosis más alta >100 veces [OR=0.9; IC95%=0.7-1.1).

Como ya se ha mencionado, las exposiciones pueden actuar antes del nacimiento o en la vida temprana del niño índice (141,142). De modo que, la exposición a ciertos medicamentos *in utero*, está asociado con defectos específicos en el nacimiento, como por ejemplo, la relación del alto consumo de vitamina A y los defectos de la cresta neural del embrión (143). Recordemos que la exposición *in utero* tiene un posible papel en la etiología del cáncer infantil (20,23,60). Existen evidencias de que el período de exposición a otro tipo de medicamentos específicos durante el embarazo podría ser importante, debido probablemente al efecto teratogénico, mutagénico o tóxico de varios de ellos (144). En el caso de la ingesta materna de folato inmediatamente antes de la concepción, mantiene niveles adecuados de folato en la madre del niño índice, asegurando la integridad física de su hijo (83). En tanto que el uso de marihuana antes o durante el embarazo se asocia al desarrollo de LAM y LAL en los hijos. Esta droga también tiene un efecto teratogénico comprobado en animales y posiblemente en las personas y por lo tanto puede ser leucemogénico, solo o en combinación con algún cofactor (145). De aquí que las evidencias se incrementen respecto a que muchas malignidades infantiles se inicien *in utero* (25).

También se han publicado datos acerca de ciertos medicamentos tomados más frecuentemente durante el embarazo, como son los antibióticos, antihistamínicos, psicotrópicos, anfetaminas y otros no especificados por las mamás de los niños, que junto con el consumo de drogas ilícitas están asociados con resultados adversos en el embarazo, ocasionando malformaciones

congénitas (146), bajo peso al nacer (147) y retraso en el desarrollo físico y mental de la descendencia (148)

Se ha reportado que más del 90% de las mujeres toman de 3 a 4 drogas diferentes durante el período antenatal, incluyendo suplementos nutricionales como hierro, folato, calcio y vitaminas; analgésicos, espasmolíticos, antiácidos y antibióticos sistémicos que son los medicamentos más comúnmente prescritos (149,150).

La exposición prenatal y postnatal del niño índice a medicamentos, drogas e ingesta de folato como vitaminas y consumo de hierro exclusivamente como sal mineral, junto con ciertas características demográficas y socioeconómicas como edad materna tardía, peso alto al nacimiento, sexo, pérdida fetal de la madre –a priori al embarazo del niño índice-; infecciones virales (varicela e influenza), asma, rinitis, alergias, exposición a Rx, exámenes de ultrasonido y otras condiciones congénitas o hereditarias, pueden influenciar el riesgo de que el niño índice desarrolle LAL (23,41,72,151)

Thompson y col., (139) reportaron asociaciones inversas altamente significativas entre el uso de suplementos de hierro y folato juntos durante el embarazo y riesgo de LAL común [OR=0.37, IC95%=0.21-0.65, p=0.0009], en tanto que únicamente el uso de hierro durante el embarazo no redujo el riesgo de LAL común [OR=0.75, (0.37-1.51)]. Folato con o sin hierro reportaron [OR=0.40, IC95%=0.21-0.73] riesgos reducidos. Podemos observar que los suplementos de folato en el embarazo reducen el riesgo de LALc en el niño índice.

Wen y col.,(152) reportaron el consumo materno de vitaminas y suplementos de hierro durante el embarazo índice asociado a un riesgo reducido de LAL infantil [OR=0.7, IC99%=0.5-1.0] y [OR=0.8, IC99%=0.7-1.0] respectivamente. Los resultados son consistentes con el reporte de Thompson y col, (139) La dirección opuesta de las asociaciones entre riesgo de LAL y suplementos de hierro, antes y durante el embarazo, sugiere varias razones diferentes para su consumo. Por ejemplo, el uso materno de suplementos de hierro antes del embarazo puede ser una indicación de anemia (Apéndice 3), como lo han reportado Roman y col, (57) indicando que algunas madres de casos con leucemia fueron más probables de estar anémicas [OR=3.1, IC95%=1.3-11.1]. Inversamente, los suplementos de hierro durante el embarazo, junto con el uso de vitaminas se recomiendan para satisfacer las necesidades fisiológicas incrementadas del embarazo y para prevenir la anemia (Apéndice 3). La anemia en el embarazo se relacionó al riesgo de leucemia infantil en un estudio de caso-control dirigido por Petridou y col., (153,154) [OR=2.6, IC95%=1.4-4.9], pero otro estudio encontró que no hubo asociación entre riesgo de LAL y embarazo con anemia [OR=1.0, IC99%=0.8-1.3].

Muchos estudios han demostrado los beneficios por consumir vitaminas y minerales en la etapa prenatal para el mejoramiento de los resultados en el embarazo y reduciendo el riesgo de las malformaciones congénitas (135-137,143,155). Por ejemplo, las vitaminas particularmente carotenoides, vitamina C y vitamina E, reducen el riesgo de varios tipos de cáncer, a través de su papel como antioxidantes (156-159). (Apéndice 2).

Preston – Martin y col, (160) reportaron que el uso materno de vitaminas durante el embarazo por dos trimestres, podría reducir el riesgo de LAL infantil [OR=0.7, IC95%=0.5-0.9] con una tendencia a reducir más el riesgo cuando la duración del consumo es más prolongada. El posible efecto preventivo de las vitaminas sobre LAL infantil pudiera ser a través de un mecanismo antioxidante, como ya se ha comentado o incrementando la función inmune o a través de otros mecanismos (161).

En el estudio de Jensen y col, (162) se encontró que el uso materno de vitaminas un año antes del embarazo tuvieron un efecto protector para LAL [OR=0.63, IC95%=0.21-1.94] no significativo estadísticamente. El estudio de Shaw y col, (140) encontraron un riesgo reducido de LAL infantil con el consumo de suplementos vitamínicos A y D durante el embarazo a largo plazo, igual Thompson y col, (139) encontraron un riesgo disminuido de LAL con el uso materno de suplementos de folato con o sin hierro.

Pocos estudios (139,152) han encontrado un riesgo reducido de LAL infantil de manera más consistente con el uso de suplementos vitamínicos alrededor del tiempo del embarazo esto es, antes y durante la gestación, pero sin conocer todavía de su embarazo. Ross y col, (24) a través de un estudio epidemiológico de casos y controles, el más grande realizado a la fecha de síndrome de Down y leucemia, con un tamaño de muestra de 158 casos con 18 años de edad y 173 controles con SD sanos, ambos pareados en edad. De esta población organizaron 2 grupos: 97 casos diagnosticados con LAL distribuidos por edad (13 fueron <2 años, 55 fueron de 2-5 años, y 29 fueron de 6-19 años). De LAM, diagnosticaron 61 casos y fueron distribuidos por edad (50 fueron <2 años y 11 fueron de 2-5 años). Obtuvieron información acerca del uso materno de suplementos de vitaminas y suplementos de hierro específicamente, abarcando tres períodos: un año antes del embarazo (AE), durante el embarazo (DuE), y después de conocer el embarazo (DE). Con los OR e IC95% midieron el efecto de las vitaminas sobre el riesgo de leucemia y fueron estimados con modelos de regresión logística no-condicionada. El análisis incluyó LA y subtipos, y separadamente por subgrupos (LAL y LAM). Con un análisis secundario consideraron la edad en el Dx y el tipo y número de suplementos tomados. Las variables confusoras sociodemográficas que manejaron fueron: ingresos económicos, enfermedades tempranas, longitud de la gestación, pérdida fetal previa al nacimiento del niño índice, tabaquismo durante el embarazo, o consumo de alcohol durante el embarazo. Ross y col, (24) encontraron un riesgo disminuido de LAL en niños con SD cuyas madres reportaron haber tomado suplementos de vitaminas un año antes o durante

el embarazo [OR=0.63; IC95%=0.39-1.00] Esta protección no la observaron para la leucemia aguda mieloblástica (LAM) después de que las mamás supieron de su embarazo. Con un análisis estratificado por tipo de leucemia, obtuvieron un riesgo reducido notorio para LAL [OR=0.51; IC95%=0.30-0.89], pero no para LAM [OR=0.92; IC95%=0.48-1.76] aunque el número de casos con LAM fue relativamente pequeño. Cuando compararon el uso de vitaminas en el período periconcepcional solamente después de conocer su embarazo, este se asoció con un riesgo incrementado de leucemia, tanto para LAL como para LAM [OR=1.61; IC95%=1.00-2.58]. La reducción del riesgo para LAL asociado con vitaminas en la periconcepción, fue observado para los tres grupos de edad (<2 años, 2-5 años y >6años), datos que no reportaron. Sin embargo, para LAM hubo un riesgo reducido entre mujeres del grupo más joven <2 años [R=0.48; IC95%=0.21-1.07], pero no hubo asociación con el grupo de mayor edad (2-5 años) [OR=1.02; IC95%=0.21-5.04]. A causa de los datos obtenidos para LAM antes de saberse embarazada en el grupo más joven, ellos consideraron que sus resultados sugieren que el consumo de suplementos vitamínicos tomados por las madres antes de saberse embarazadas, también podría reducir el riesgo de LAM en niños más jóvenes. Cuando las madres ya conocen de su embarazo e inician el consumo de las vitaminas, se reporta que la asociación positiva es más evidente en los casos de menor edad <2 años para LAL [OR=4.27; IC95%=1.03-17.79], luego en los casos de 2-5 años con LAL [OR=1.37; IC95%=0.58-3.24] y en los casos >6 años con LAL [OR=1.86; IC95%=0.65-5.29]. Similar a LAL, el riesgo se incrementó para LAM asociado con las vitaminas iniciadas después de conocerse embarazada, y se confinó mayormente al grupo de edad más joven <2 años [OR=2.56; IC95%=1.12-5.85] vs. [OR=1.63; IC95%=0.32-8.41] de 2-5 años. La proporción de casos y controles aquí fue de 1:1 no alterando ningún resultado. La evaluación de los suplementos de hierro se hizo por separado, además del contenido ya indicado en las multivitaminas y no se apreciaron asociaciones notables con leucemia en general, LAL, o LAM para cualquiera de los periodos examinados (datos que no reportaron).

Se desconoce la razón del porque los suplementos vitamínicos se asocian con un decremento del riesgo de LAL infantil. Algunos investigadores observaron que cuando las mamás consumen estos suplementos en un período que ellos llaman “periconcepcional” (un año antes y durante el embarazo), se presenta un efecto protector de las vitaminas, y sugieren que este efecto puede ocurrir a través de rutas antioxidantes o por incrementarse la función del sistema inmune (OR=0.63; IC95%=0.39-1.00). Por el contrario, cuando la madre inicia el consumo de un suplemento vitamínico después de iniciado su embarazo observaron que el riesgo pareció elevarse con el uso de las vitaminas (OR=1.61; IC95%=1.00-2.58). Esta elevación del riesgo la observaron para ambos tipos de leucemia. Se cree que estas asociaciones pueden reflejar alguna acción de las variables confusoras. Sin embargo, estas variables no podrían explicar las diferencias entre los dos períodos del embarazo –antes de conocerse el embarazo y después de conocerlo- además, las asociaciones positivas han sido más evidentes para el grupo de edad más joven. Estas

asociaciones nos lleva a considerar que las leucemias diagnosticadas en los primeros pocos años de vida, probablemente se iniciaron *in utero* (15,24).

Es posible que cuando se incrementa el riesgo de leucemia ocurra por el uso de vitaminas sólo después de conocerse el embarazo. Es decir, si esta posibilidad la relacionamos con la propuesta de Potter, acerca de si ciertas clonas de células cancerosas sean capaces de resistir algunos agentes citotóxicos o inductores de la apoptosis (163) y otras acciones de agentes terapéuticos como los agentes antioxidantes (B-carotenos) que actúan en la selección de ciertas células, induciendo la diferenciación, reduciendo la proliferación o la mutación, haya todavía algunas células que sobrevivan a los agentes quimiopreventivos debido a la presencia de inhibidores. Potter (76) reportó un riesgo incrementado de cáncer de pulmón observado en algunas pruebas de quimiopreención con vitaminas. Es posible que algunos agentes aparentemente benignos y benéficos como los beta carotenos pueden actualmente incrementar el riesgo de cáncer de pulmón en individuos que ya tienen un gran número inicial de células cancerosas, por su acción selectiva y por la presencia de inhibidores que pueden operar vía una ruta antioxidante (164). En la leucemia infantil, si esta ya fue iniciada temprano en el embarazo, la subsiguiente exposición a vitaminas, podría proporcionar una ventaja proliferativa a las células mutantes por las sugerencias ya mencionadas. Por otro lado, los estudios que han explorado vitaminas y riesgo de leucemia infantil, ninguno ha examinado el riesgo asociado exclusivamente con el uso de vitaminas sólo después de conocerse el embarazo, y los estudios epidemiológicos dirigidos hasta la fecha, el tamaño de muestra de casos con SD y leucemia sigue siendo una limitante, porque es difícil de encontrar un mayor número de casos, de modo que se podrían obtener efectos estimados poco precisos. Sin embargo, la tasa de respuesta entre los casos y los controles es muy similar.

De las vitaminas del complejo-B, en particular, el folato puede influenciar la metilación del DNA, así también como incrementar la síntesis de DNA y su reparación (161,165). Pero, determinar si juega un papel específico es casi imposible, debido a que pocas mujeres reportan el consumo de suplementos de folato aparte del contenido en un multivitamínico. Estos estudios sugieren que el uso de vitaminas también podría ser útil como un marcador sustituto para otros factores que pueden estar asociados con leucemia infantil (24).

Un estudio de casos y controles publicado más recientemente en Nueva Zelanda (166), trabajó con una población infantil de 97 casos con LAL y 303 controles. A las mamás de estos niños se les interrogó acerca de los suplementos de hierro y vitaminas tomados durante el embarazo. El estudio incluyó 344 niños sin SD diagnosticados con algún tipo de cáncer en edades de 0-14 años durante 1990-1993. Incluyó 131 niños con leucemia y 213 con cánceres sólidos. El análisis no-pareado mostró ninguna asociación significativa entre el uso materno de folato (cual sea, con o sin hierro) en el embarazo y el riesgo de LAL infantil con $OR = 1.1$ e $IC95\% = 0.5-2.7$. Debido a la baja prevalencia de la exposición, el uso materno de folato sin hierro no lo pudieron examinar. Tampoco

tuvieron resultados significativos con el uso de hierro solo o en multivitaminas [OR=1.0], los modelos ajustados no cambiaron sus resultados. Las limitaciones de este trabajo fueron el tamaño pequeño de la muestra, posiblemente por la pequeña población de Nueva Zelanda y la baja prevalencia de suplementos de folato reportado por ambos grupos. Un meta-análisis de los tres estudios realizados en Canadá, Australia y Nueva Zelanda no arrojó un mejor resultado [OR=0.9], no hubo asociación entre riesgo de LAL infantil y el uso materno de folato en el embarazo. Así que los resultados no confirmaron el efecto protector de los suplementos de folato durante el embarazo sobre riesgo de LAL llevado a cabo en niños sin SD en Australia (139). Los autores sugirieron estudios de casos y controles anidados o de cohorte retrospectivo.

Factores como edad, sexo, radiaciones, ser primogénito, peso al nacer, exposición a derivados del petróleo, infecciones y alergias en el niño podrían estar relacionados con el desarrollo de leucemia aguda. Variables similares como edad de la madre al nacimiento del niño, estudios de ultrasonido durante la gestación, radiografías durante el embarazo, antecedentes familiares con cáncer y nivel de hacinamiento son factores que también podrían estar involucrados en una asociación al desarrollo de leucemia infantil. En una investigación epidemiológica realizada por Mejía-Aranguré y col., (1,37,67) fueron incluidos en el estudio. En el análisis estadístico de este trabajo serán introducidos como variables potencialmente confusoras, para el control de la asociación (Apéndice 4).

El presente trabajo, basado en un estudio de investigación epidemiológica de casos y controles, trata acerca de uno de los principales factores de riesgo que podrían estar relacionados con la causalidad de la leucemia infantil, en particular con leucemia aguda linfoblástica. El consumo de vitaminas y hierro durante el embarazo, es un factor exógeno de exposición poco estudiado en una población pediátrica con SD; por lo que, se espera corroborar la reducción de riesgo de LAL en su asociación al consumo de vitaminas y hierro durante la gestación y añadirse los resultados al cuerpo de evidencias existente hasta la fecha.

Los datos que se obtendrán, serán de gran utilidad para aplicar medidas de prevención, como la atención médica oportuna por parte de los padres para una mejor planificación de la concepción, un mejor uso de los suplementos vitamínicos, antes y durante el embarazo, y se pueda disminuir los casos de LAL y LAM. Asimismo, la orientación respecto al estilo de vida de los padres, en los cuales los factores asociados como el tabaquismo o el alcoholismo, el uso de drogas -prescritas o no por el médico- y las drogas ilícitas, están no sólo mermando la salud de ellos sino también de su descendencia. Estas medidas pueden tener un impacto no sólo de tipo social sino también económico, ya que el costo de la atención por cada niño con cáncer en México es alrededor de 620 mil dólares anuales (37), que es bastante caro si lo comparamos con el costo de la atención de un niño en los EE.UU que es de aproximadamente 180 mil dólares (38).

METODOLOGÍA

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Casos y Controles

Caso: Paciente con síndrome de Down y leucemia aguda que cumpla con los criterios de selección.

Control: Niño con síndrome de Down sin leucemia aguda que cumpla los criterios de selección.

Criterios de inclusión.

Criterios de inclusión para los casos:

- Niños o niñas menores de 15 años diagnosticados con LA.
- Que cumplan con los criterios clínicos y citogenéticos de síndrome de Down.
- Que tengan diagnóstico de leucemia aguda a través de aspirado de médula ósea.
- Ser residentes de la ciudad de México o Zona Metropolitana por lo menos hasta el desarrollo de la enfermedad y su diagnóstico.
- Los padres acepten por escrito participar en el estudio.

Criterios de inclusión para los controles:

- Niños o niñas menores de 15 años que no tengan LA.
- Que cumplan con los criterios clínicos y citogenéticos de síndrome de Down.
- Que pertenezcan a escuelas de educación especial en CTDUCA, Fundación John Langdon Down y CEDAC.
- Los padres acepten por escrito participar en el estudio.

Criterios de exclusión para casos y controles:

- Que no pueda localizarse la casa de los niños participantes.
- Padres que rehúsen participar en el estudio.

Criterios de eliminación:

- Se eliminarán tanto casos o controles que no completen la entrevista

Población:

Los casos serán obtenidos de los diversos 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 leucemia aguda del Distrito Federal.

- Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI.
- Centro Médico Nacional, La Raza.

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

- Hospital Infantil de México "Federico Gómez"
- Instituto Nacional de Pediatría (INP).

Los *controles* serán obtenidos en escuelas de educación especial para niños con síndrome de Down. Estos niños con SD sin leucemia, no pueden reclutarse de hospitales porque se requieren sanos para el estudio con este tipo de diseño.

1. Fundación John Langdon Down
2. Fundación CTDUCA
3. Centro CEDAC

Tipo de muestra: Se tomarán casos prevalentes e incidentes.

Tamaño de la muestra: Dado que se hacen diferentes comparaciones el nivel alfa se dividió entre doce posibles, obteniendo:

Nivel de confianza: 95%

Poder: 80%

Razón de Momios: 0.63

Exposición entre los controles: 61.3%

Una razón de controles por caso de 4:1

Utilizando el programa estadístico SPSS, se obtuvo un tamaño de muestra de 228 controles y 57 casos.

Análisis del estudio fueron: Simple, Bivariado, Multivariado por Regresión Logística No condicional.

En este análisis se incluyeron 285 niños con SD en total

Tipos de Variables:

1. **Dependiente:** Leucemia Aguda.
2. **Independiente:** Consumo materno de vitaminas y hierro durante el embarazo.
3. **De control:**
 - **Niño índice con Síndrome de Down:**
 - Peso al nacimiento.
 - Primogénito.
 - Exposición a radiaciones (Rx.)
 - Exposición a sustancias derivadas de hidrocarburos.
 - Exposición a medicamentos.
 - Enfermedades: alergias, infecciones, asma y rinitis.

- **Madre:**

Radiaciones durante el embarazo (Rx).

Ultrasonido durante la gestación.

Edad al nacimiento del niño índice.

Nivel socioeconómico

Antecedentes familiares de cáncer

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

Definición y Medición:

Leucemia Aguda.

Conceptual: Se consideró como un grupo heterogéneo de padecimientos caracterizados 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 fue la siguiente:

Estirpe Linfoide: **Leucemias Agudas Linfoblásticas (LAL):**

LA-L1: Linfoblástica "típica".

LA-L2: Linfoblástica "atípica".

LA-L3. Parecida al linfoma de Burkitt.

Estirpe Mieloide: **Leucemias Agudas Mieloblásticas (LAM).**

LA-M0: Mieloblástica diferenciada mínimamente.

LA-M1: Mieloblástica inmadura.

LA-M2: Mieloblástica madura.

LA-M3: Promielocítica hipergranular.

LA-M4: Mielomonoblástica

LA-M5: Monoblástica pura.

LA-M6: Eritroleucemia.

LA-M7: Megacarioblástica.

Operacional: Se consideró aquel niño que tuviera antecedente de hospitalización en las unidades de referencia y que tuviera una confirmación por aspirado de médula ósea con diagnóstico de leucemia aguda.

Escala de medición: Cualitativa, nominal, dicotómica.

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

Vitaminas y Hierro:

Consumo materno de vitaminas durante el embarazo:

Conceptual: Sustancias orgánicas de acción catalizadora, necesarias diariamente para el crecimiento y mantenimiento de las funciones normales de los tejidos. Se consideran alimentos suplementarios que ingeridas en proporciones adecuadas, conservan la salud. (Apéndice 2)

Operacional.- Se consideró el consumo de vitaminas por la madre del niño índice durante toda la gestación. Mencionando si tomó el mismo suplemento en varias ocasiones, en que mes o meses y cual fue la indicación.

Escala de medición: Cuantitativa, continua.

Indicador de medición: en meses

Consumo materno de hierro durante el embarazo:

Conceptual: Mineral indispensable para la producción de hemoglobina, mioglobina y otras sustancias. Está especialmente presente en el hígado y médula ósea, almacenado como ferritina y hemosiderina. (Apéndice 3)

Operacional.- Se consideró el consumo de hierro como suplemento alimenticio con o sin vitaminas por la madre del niño índice durante toda la gestación. Mencionando si tomó el mismo suplemento en varias ocasiones, en que mes o meses y cual fue la indicación.

Escala de medición: Cuantitativa, continua

Indicador de medición: en meses

Niño Índice

Síndrome de Down:

Conceptual: Anomalía cromosómica más común y mejor conocida, la cual implica una trisomía para el cromosoma 21 (constitucional), excepto el 4% de los pacientes, cuando presentan el material cromosómico extra dispuesto como translocación del brazo largo del cromosoma 21 con otro cromosoma del grupo D (14 ó 15) o bien con otro del grupo G (21 ó 22).

Operacional.- Se consideró al niño índice que fue diagnosticado previamente por un médico genetista, con una alteración genética, determinada a través de estudios citogenéticos por un cariotipo generalmente de 47 XY + 21 o 47 XX + 21 (Apéndice 5)

Escala de Medición.- Cuantitativa, discreta

Indicador de Medición.- número de cromosomas/translocación.

Peso al nacer:

Conceptual y operacional.- Unidad de carga medida en gramos. Se consideró el peso al momento del nacimiento del niño índice con SD referido a través de la entrevista por la madre, clasificado en una categoría: (<2500 g) que fue el nivel de corte para considerar el peso del niño al nacer, como factor de riesgo.

Escala de medición: Cualitativa, nominal, dicotómica

Indicador de Medición: <2500 g.

Primogénito:

Conceptual y operacional.- Se consideró el lugar que ocupa el niño índice al nacer en la familia como dato socioeconómico importante por influir en el desarrollo de la enfermedad y además, el número de hijos que tienen los padres.

Escala de Medición.- Cuantitativa, discreta.

Indicador de medición.- número de lugar que ocupa al nacer.

Exposición a radiaciones (Rx):

Conceptual: Radiación electromagnética de onda ultracorta, que atraviesa casi todos los cuerpos, producida por la emisión de los electrones internos del átomo. Útil en Medicina como medio de investigación y de tratamiento.

Operacional.- Se consideró si al niño índice se le tomaron radiografías con o sin medio de contraste, tomografías, y resonancias magnéticas, en una o más ocasiones, tipo de estudios, edad, número de placas, motivo y lugar del cuerpo en donde se lo tomaron.

Escala de Medición.- Cuantitativa, discreta.

Indicador de Medición.- número de placas/edad.

Exposición a derivados de hidrocarburos:

Conceptual: compuestos químicos formados por átomos de carbono e hidrógeno principalmente, con ramificaciones en su estructura de grupos alquilo o aromáticos.

Operacional.- Se consideró si el niño índice estuvo expuesto en el hogar o en el trabajo de los padres a los contactos por cualquier vía, de sustancias como polvos de madera, y derivados de hidrocarburos como fertilizantes, plaguicidas, pinturas, disolventes y otros. Se clasificó como: “sí exposición” o “no exposición”. Se evaluó la exposición del niño en su domicilio aunque, también se ha propuesto un instrumento de medición internacional para medir esta variable (167).

Escala de medición.- Cualitativa, nominal, dicotómica.

Indicador de medición.- 0.- No tuvo contacto, 1.- Sí tuvo contacto

Exposición a medicamentos:

Conceptual: Sustancia que aplicada interior o exteriormente al cuerpo de un hombre o de un animal, puede producir un efecto curativo (terapéutico).

Operacional: Se preguntó de manera directa a través de una entrevista, si el niño índice tomó alguno o varios de los siguientes medicamentos: cloranfenicol, dipirona, fenilbutazona, azatriopina, metronidazol, hierro, vitaminas (cual), antiepilépticos (cual), antineoplásicos (cual), de otro tipo o ninguno, indicando: (Apéndice 6)

- Si tomó el mismo medicamento en varias ocasiones.
- Cual fue la indicación.
- Edad y en que tiempo (antes del diagnóstico de la leucemia).

Escala de Medición: Cualitativa, nominal.

Indicador de Medición: 0.- sí, 1.- no

Enfermedades: asma, rinitis, alergias e infecciones.

Conceptual y operacional: Se consideró si el niño índice ha padecido rinitis alérgica, asma bronquial, alergia de piel u otro tipo de enfermedades alérgicas: cuales, cuantas veces por año, y que medicamentos tomó.

Escala de Medición: Cualitativa, nominal, dicotómica

Indicador de Medición: 0.- sí, 1.- no

Madre del niño índice

Radiación de la madre durante el embarazo (Rx):

Conceptual: Radiación electromagnética de onda ultracorta, que atraviesa casi todos los cuerpos, producida por la emisión de los electrones internos del átomo. Útil en Medicina como medio de investigación y de tratamiento.

Operacional.- Se consideró el estudio de las radiaciones en la madre del niño índice, indicando si la toma fue en distintas ocasiones para un mismo estudio, en que mes de la gestación, número de placas, motivo y lugar del cuerpo donde se lo tomaron.

Escala de medición: Cuantitativa, discreta.

Indicador de medición: número de placas/mes.

Ultrasonido durante la gestación:

Conceptual: Estudio clínico que por medio de ondas sonoras inaudibles se emplean en Medicina y Terapéutica para diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades respectivamente.

Operacional: Se consideró el estudio con ondas sonoras en la madre del niño índice, indicando si la exposición fue en distintas ocasiones para un mismo estudio, en que mes de la gestación, número de estudios, y motivos para ello.

Escala de medición: Cuantitativa, discreta.

Indicador de medición: número de estudios/mes.

Edad de la madre al nacimiento del niño índice:

Conceptual y Operacional: se consideró de acuerdo al número de años cumplidos tanto del padre como de la madre desde su nacimiento, hasta el momento del nacimiento del niño índice referidos en la entrevista.

Escala de Medición: Cuantitativa discreta

Indicador de Medición: años

Nivel socioeconómico:

Conceptual: Se asume 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 del sistema social y el entrenamiento/capacitación que tiene para desempeñarla.

Operacional: Se consideró únicamente el nivel de hacinamiento alto, registrado por el número de personas que habitan por dominio en el hogar.

Escala de Medición: Cualitativa, nominal, dicotómica.

Indicador de Medición: (Alto) 0.-sí, 1.-no.

Antecedentes familiares de cáncer:

Conceptual y Operacional: Se consideró a los antecedentes que refieran los padres en la entrevista sobre la presencia o no de algún pariente directo con antecedentes de cáncer de cualquier tipo.

Escala de Medición. Cualitativa, nominal dicotómica.

Indicador de Medición. 0.- no tiene antecedentes, 1.- sí tiene antecedentes.

ESTANDARIZACIÓN DEL INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

En el presente estudio, se utilizó un cuestionario para la medición de las exposiciones y recolectar la información más importante de tipo demográfico y estilo de vida del niño índice y sus padres.

Se tomó como base un cuestionario adaptado del Módulo de Cuestionarios del Instituto Nacional del Cáncer en los Estados Unidos de América, el cual, fue utilizado por enfermeras entrenadas para obtener la información demográfica y estilos de vida del niño índice, del padre y de la madre, y variables de control como: sexo, edad, peso al momento de nacer, antecedentes familiares de cáncer, nivel socioeconómico, radiaciones y exposición en el hogar a medicamentos y sustancias cancerígenas, entre las más importantes, (Apéndices 4 y 6).

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, CMN Siglo XXI.
 - Centro Médico Nacional, 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.

Servicios Participantes:

- Servicio de Hematología de todos los Hospitales participantes.
- Unidad de Investigación Médica en Genética, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI" IMSS.

- Departamento de Inmunogenética, Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE).
- Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, CMN “Siglo XXI” IMSS.

FUENTES DE SELECCIÓN DE LOS CONTROLES:

Agrupaciones y Escuelas de Educación Especial para niños con síndrome de Down:

- Fundación John Langdon Down
- Fundación CTDUCA
- Centro de Educación Down Asociación Civil (CEDAC)

RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se realizó un estudio de casos y controles retrospectivo en 228 controles (niños con SD sin LA) y 57 casos (niños con SD y LA) todos <15 años, durante un período comprendido entre 1998-2006 en la Unidad de Investigación Clínica del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI del IMSS, identificándose 45 casos (79.2%) con LAL y 12 con LAM (20.8%). La selección de la muestra se determinó mediante el levantamiento de revisión de expedientes del Proyecto de Doctorado a cargo del D en C. Juan Manuel Mejía Aranguré, titulado “Epidemiología Molecular de la Leucemia Aguda en Niños. Evaluación de un Modelo Causal en el Desarrollo de la Leucemia Aguda Infantil: interacción ambiente, susceptibilidad y tiempo vulnerable”.

Con la finalidad de obtener la información sobre todos los casos de niños vivos y muertos con SD que desarrollaron LA, enfermeras y médicos entrenados y estandarizados captaron los casos y/o registraron los datos de los expedientes clínicos respectivos en las diferentes sedes hospitalarias del D.F antes mencionadas. Así, fue necesario que en los casos donde los niños con SD y LA fallecieron, se buscara el reporte del estudio citogenético, ya sea que lo proporcionaran los padres o bien existiera el registro en el hospital donde fueron atendidos.

Para reclutar los controles con SD, fue necesario acudir a las diferentes escuelas de educación especial para niños con SD. A cada control se le solicitó su comprobante de cariotipo, donde se indicara la trisomía 21. En el caso de que dicha información no existiera, entonces se procedía a realizar el estudio citogenético con cultivo de sangre periférica. En ocasiones, cuando fue posible el estudio citogenético se realizaba en la Unidad de Investigación en Genética del CMN Siglo XXI IMSS. De otro modo, la muestra de sangre se tomaba en el domicilio de los niños para que posteriormente fuera procesada en esta misma Unidad.

Para tener acceso a información específica sobre el consumo de medicamentos por la madre del niño índice, durante el embarazo, que corresponde al proyecto de Doctorado, esta fue obtenida por medio de una entrevista realizada a los padres de familia por enfermeras generales o médicos entre otros, a quienes se les dio previa capacitación para que tuviesen un mejor desempeño en la aplicación de la entrevista con los padres de familia, utilizando un cuestionario bien estructurado.

Dicho cuestionario fue evaluado y consta de cuatro secciones principales:

- La primera corresponde a una ficha de identificación general y condiciones socioeconómicas de la familia, cada una con sus respectivas preguntas.
- La segunda corresponde al cuestionario para el niño índice (SD con LA) o para el niño control (SD sin LA) que incluye preguntas acerca de los antecedentes personales patológicos y no patológicos, consumo de medicamentos (que incluye una lista de nombres de medicamentos más indagados en el estudio), tabaquismo (activo y pasivo), consumo de vitaminas y minerales, estudios de gabinete, antecedentes heredo familiares, exposición en el hogar a sustancias derivadas de hidrocarburos, dieta, expediente diagnóstico (que corrobore el Dx de LA y SD del niño), y otros.
- La tercera sección, corresponde a un cuestionario dirigido al padre del niño índice, que incluye preguntas acerca de los antecedentes personales, exposición al tabaco, alcoholismo, adicciones, consumo de medicamentos antes del embarazo, exposición a cancerígenos en el trabajo o en el hogar y estudios con radiaciones.
- Finalmente, la cuarta sección conforma un cuestionario dirigido a la madre del niño índice, que incluye preguntas sobre diversos aspectos en su estilo de vida como antecedentes personales, exposición al tabaco, alcoholismo, adicciones, consumo de medicamentos específicos durante el embarazo, exposición a determinadas sustancias en el hogar, antecedentes ginecológicos e historia laboral de la madre, entre otros. Cada uno de estos

aspectos se evalúa en tres períodos de vida diferentes del niño índice: un año previo a la concepción, durante el embarazo y posterior al embarazo (nacimiento, lactancia y crecimiento del niño), tanto para el padre como para la madre.

El interrogatorio en los casos SD con LA se realizó en el hospital donde se diagnosticó y cuando faltó alguna información o el paciente era dado de alta, se acudió a su casa para la entrevista, lo mismo se hacía cuando no se presentaba alguno de los padres para ser interrogado. Una vez recolectada la información, se procedió a capturar los cuestionarios en una base de datos. Posteriormente se validó la misma y se analizó la información.

Para la realización de la presente investigación respecto al consumo materno de medicamentos en la etapa del embarazo, como vitaminas y hierro en relación al riesgo de desarrollar LA en niños con SD, residentes de la Cd. de México, fue necesario sustraer del cuestionario del Proyecto de Doctorado un subcuestionario titulado: “Encuesta sobre el consumo materno de vitaminas y hierro durante el embarazo y riesgo de desarrollar leucemia aguda en niños con síndrome de Down”, que permitió evaluar las variables de estudio: independiente (Medicamentos), dependiente (LA) y de control, las cuales se utilizaron para poder desarrollar dicha investigación; conformando el instrumento de medición de apropiado (Apéndice 6).

Este instrumento consta de un apartado con fecha de elaboración, grupo al que pertenece, es decir, si es caso (SD y LA) o un control (SD sin LA) y número de folio. Consta de tres apartados principalmente: 1) Factores Básicos Condicionantes Generales, 2) Factores Básicos Condicionantes del Niño Índice y 3) Factores Básicos Condicionantes de la Madre Durante el Embarazo. Que contienen la información específica en relación al tema de estudio.

El primer apartado nos permitió obtener los datos de identificación general tanto del niño índice como de sus padres, midiendo las condiciones socioeconómicas de la familia, estas indican a su vez el nivel de hacinamiento dentro del hogar.

El segundo apartado nos permitió obtener los datos personales patológicos y no patológicos del niño índice, para medir las variables control como: peso al nacimiento, sexo y primogenitura, con la intención de conocer en cual población es más frecuente el riesgo de desarrollar LA durante la infancia. Enfermedades e infecciones, hospitalizaciones y medicamentos que le hubiesen administrado al niño, y consumo de medicamentos específicos (cloranfenicol, fenilbutazona, azatriopina, metronidazol, hierro, vitaminas, antiepilépticos, antineoplásicos, otros o ninguno). Estudios de gabinete (radiaciones), diagnóstico de leucemia, exposición en el hogar a sustancias y cariotipo con SD. Los antecedentes heredo familiares de cáncer, nos permitió saber si el niño tuvo

o tiene parientes con cualquier tipo de cáncer que muestre su carga genética, por parte del padre o de la madre.

El tercer apartado incluye la edad de la madre al momento del alumbramiento (≥ 35 años) para poder conocer la edad de la madre en el momento de la concepción; estudios con radiaciones durante el embarazo, como una medición de las variables control que pueden influir el desarrollo de LA en el niño. Finalmente el consumo de medicamentos por la madre durante el embarazo, específicamente vitaminas y hierro, que nos permitió medir la variable independiente posible causa del efecto de riesgo o de protección, según la propuesta planteada al inicio del estudio o de los resultados que se obtengan.

La recolección de todos los datos utilizados en este estudio fue producto de un arduo trabajo de investigación para un proyecto de postgrado que duró 10 años, incluyendo maestría y doctorado del D en C. Juan Manuel Mejía Aranguré. El levantamiento de los datos fue producto de una revisión de expedientes por personal capacitado para ello y la captura de los mismos se realizó en una base de datos utilizando el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) donde tuve la oportunidad de participar temporalmente.

PLAN DE ANALISIS DE DATOS.

Se construyó una base de datos de todas las encuestas realizadas para el proyecto de doctorado por diversas personas involucradas en el proyecto de investigación epidemiológica. Los datos se analizaron primeramente por un método estadístico simple para obtener las frecuencias y las razones de momios con sus intervalos de confianza para las diferentes variables de estudio.

Posteriormente se realizó un análisis de regresión logística no condicionado para conocer la asociación entre las variables de estudio y así obtener un modelo de precisión que nos permitió evaluar la confusión potencial de las variables de control y la asociación de las variables independientes relacionadas al desarrollo de leucemia aguda en los niños con SD. Se utilizó el programa estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*).

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.

Los resultados obtenidos en el estudio, serán presentados en forma de tablas (1-7) describiendo cada una de las variables así como los que fueron obtenidos del Análisis Simple y Multivariado por regresión logística no condicional.

RECURSOS

Humanos: Médico investigador en epidemiología clínica como tutor de tesis, Médico investigador en medicina del trabajo como coasesor, Maestras en ciencias como auxiliares en las asesorías de tesis, y enfermeras y médicos capacitados para llevar a cabo las encuestas a los padres de los niños con SD, tanto de casos como de controles.

Materiales: bases de datos y cuestionarios, computadora personal, bibliotecas y hemerotecas (REMCIS), información de Internet (medline, ovid, otros), CD's, memorias USB, diskets, y material de papelería.

Financieros: Financiamiento otorgado para el proyecto de doctorado a través del Fondo Sectorial CONACYT – SALUD – 2003 – COI – 102. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Proyectos de Investigación.

- Epidemiología Molecular de la Leucemia Aguda en Niños. Factores Asociados al Desarrollo de la Leucemia Aguda en una Población Pediátrica con Síndrome de Down. Evaluación de un Modelo Causal, Interacción de Tres Factores: Susceptibilidad, Exposición y Tiempo Vulnerable.

ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS CON LA INVESTIGACIÓN EN SALUD.

El día 3 de febrero de 1983, se consagró como garantía social, el Derecho a la Protección de la Salud. El día 7 de febrero del mismo año fue publicada en el Diario Oficial de la Federación, la *Ley General de Salud*, iniciando su vigencia el día 1° de julio del mismo año.

En la mencionada Ley se establecieron y definieron las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud, distribución de competencias y los instrumentos reglamentarios para un ejercicio eficaz. Los programas del Plan Nacional de Desarrollo 1983-1988 destacan los lineamientos estratégicos para el área de "*Formación, Capacitación e Investigación*" dirigida fundamentalmente al impulso de las áreas biomédicas, médico-social y de servicios de salud.

El Programa Nacional de Salud 1984-1988 desarrolla el *Programa de Investigación para la Salud*, entre otros, como de apoyo a la consolidación del Sistema Nacional de Salud en aspectos sustanciales, teniendo como objetivo específico el coadyuvar al desarrollo científico y tecnológico nacional tendiente a la búsqueda de soluciones prácticas para prevenir y controlar los problemas prioritarios de salud, incrementar la productividad y eficiencia tecnológica del extranjero.

La *Ley General de Salud* ha establecido lineamientos y principios a los cuales deberá someterse la investigación científica y tecnológica destinada a la salud.

Las *Acciones de la Investigación para la Salud* deberán ser encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general.

El desarrollo de la investigación para la salud debe atender a aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a investigación (ver Apéndice 7).

Sin restringir la *libertad de los investigadores*, en el caso particular de la investigación que se realice en seres humanos y de la que utilice materiales o procedimientos que conlleven un riesgo, es preciso sujetarse a los principios científicos, éticos y a las normas de seguridad generalmente aceptadas (168).

En este estudio se respetó la dignidad e integridad de los padres de familia, asimismo, se les proporcionó un consentimiento informado por escrito y una explicación verbal exponiendo la justificación y los objetivos de dicha investigación. Los participantes, también tuvieron la libertad de retirarse del estudio en el momento en que ellos lo desearan, no influyendo de ninguna manera en la Institución donde fueron abordados.

La investigación fue realizada por personal de enfermería capacitado y bajo la responsabilidad de la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica del hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. La investigación llevada a cabo, se consideró de carácter sin riesgo, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental, que no ponen en riesgo la integridad física o mental ni la confidencialidad de los participantes.

RESULTADOS

Análisis Estadístico de la muestra de estudio:

Características generales. Se estudió un total de 57 casos de pacientes con leucemia y SD y 218 controles con SD sin leucemia. Los niños fueron menores de 15 años de edad, teniendo una proporción de casos y controles de 4:1 para incrementar el tamaño de la muestra de estudio y la precisión de la medición.

La descripción de las variables control que se incluyeron en el análisis de datos fueron: Sexo del niño, edad de la madre en el embarazo, primogenitura, nivel de hacinamiento, radiografías en el niño, radiografías durante el embarazo, exposición a hidrocarburos por parte del niño, alergias en el niño, primera infección del niño en su primer año de vida, antecedentes familiares con cáncer y peso del niño índice al nacer >2500g. Leucemia aguda, leucemia aguda linfoblástica y leucemia aguda mieloblástica.

Análisis Descriptivo Simple de las Variables Dependiente y de Control

Analizando los datos de la tabla 1, observamos que en la población de casos se presentó una mayor frecuencia para las variables de control siguientes: antecedentes familiares con cáncer y peso del niño al nacimiento > 2500 g.

Se registraron 45 casos de pacientes SD con LAL y 12 casos de pacientes SD con LAM. Encontramos un mayor número de casos con LAL (79.2%) que casos con LAM (20.8%).

Se reportó un número moderadamente mayor de casos del sexo femenino en comparación con el sexo masculino (52.6% vs. 47.4%). En cambio, la frecuencia en la población de controles los niños abundaron más que las niñas (53.7%). Aunque las diferencias de proporción de sexos son similares en ambos grupos, la razón de momios (RM) fue de 1.29, sugiriendo que las niñas sanas tienen 29% más riesgo que los niños de desarrollar leucemia aguda. Sin embargo, el intervalo de confianza (IC) fue amplio, pasando además por la unidad, indicando que no hay significancia estadística en estas diferencias.

En cuanto a los antecedentes familiares con cáncer se observó un mayor número de casos que reportaron haber tenido familiares con algún tipo de cáncer alguna vez en su vida, mientras que en el grupo de los controles predominaron los niños que no tuvieron familiares con antecedentes de cáncer. Esta diferencia de proporciones observada en ambos grupos fue similar. Sin embargo, el que haya una mayor frecuencia de casos con antecedentes de cáncer y una mayor frecuencia de controles sin estos antecedentes, nos muestra que esta variable podría estar favoreciendo el riesgo de que los niños casos desarrollen leucemia. El análisis estadístico arrojó una RM de 1.51 indicando que los niños con estos antecedentes tienen 51% más riesgo de padecer la enfermedad que los niños que no tienen familiares con antecedentes de cáncer. El haber obtenido un IC con valores que pasan por la unidad, no nos permitió conseguir que las diferencias fuesen estadísticamente significativas.

Los niños primogénitos que participaron en el estudio estuvieron presentes en menor proporción que los que ocuparon otro lugar en la familia, tanto en el grupo de casos (14% vs. 86%) como en los controles (33.5% vs. 66.5%). La existencia de un mayor número de casos y controles que no son primogénitos, indicaría que este factor no es de riesgo para que los niños se enfermen de leucemia. La RM obtenida fue de 0.32, que significa que los niños que son primogénitos tienen 68% menos riesgo de desarrollar LA y considerando que el IC es pequeño y no pasa por la unidad, le confiere un alto significado estadístico el ser hijo primogénito pues actúa como factor de protección.

En los casos y en los controles se encontró un número mayor de infantes que nacieron con un peso >2500g (68.4% y 58.3%), obteniendo en el análisis estadístico una RM de 1.55, indicando que tanto los casos como los controles de la población con SD tienen 55% más en riesgo de desarrollar LA que los niños que nacieron con un peso menor a 2500g. El intervalo de confianza no confirmó este riesgo al incluir la unidad en su rango de valores porque no le confiere significancia estadística a estas diferencias de frecuencias.

Respecto a la exposición a derivados de hidrocarburos, se reportó una menor proporción de casos y controles que sí estuvieron expuestos (15.8% y 20.2%) en comparación con los niños de ambos grupos que no se expusieron (84.2% y 79.8%). Estas diferencias parecen indicar que este factor está actuando como protección. Con el análisis estadístico se obtuvo una RM de 0.74, lo cual significaría que los controles no-expuestos tienen 74% más protección a desarrollar LA y que los casos no-expuestos se enfermaron por otras causas. Sin embargo, el rango del IC pasa por el valor de la unidad, lo que indicaría que estas diferencias no tienen significancia estadística.

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

Variables	Casos (57)		Controles (218)		OR* (IC 95%)**
	N	%	N	%	
<i>Leucemia Aguda:</i>					
Tipo de Leucemia	LAL	45	79.2		
	LAM	12	20.8		
<i>Antecedentes familiares con cáncer</i>					
Sí		33	57.9	104	47.7
No		24	42.1	114	52.3
					1.51 (0.84-2.72)
<i>Sexo</i>					
Hombre		27	47.4	117	53.7
Mujer		30	52.6	101	46.3
					1.29 (0.72-2.31)
<i>Exposición a hidrocarburos</i>					
Sí		9	15.8	44	20.2
No		48	84.2	174	79.8
					0.74 (0.34-1.63)
<i>Peso al nacer >2500g</i>					
Sí		39	68.4	127	58.3
No		18	31.6	91	41.7
					1.55 (0.83-2.89)
<i>Primogénito</i>					
Sí		8	14.0	73	33.5
No		49	86.0	145	66.5
					0.32 (0.15-0.72)

LAL=leucemia aguda linfoblástica.

LAM=leucemia aguda mieloblástica.

*Odds Ratio/Razón de Momios

**Intervalo de Confianza

Continuación del Análisis de frecuencias de las variables de control.

Analizando los datos de la tabla 2, observamos que en la población de casos se presentó una mayor frecuencia para la variable nivel de hacinamiento:

Los casos y controles que reportaron su primera infección en el primer año de vida, se presentaron en menor proporción que los niños que no se enfermaron (28.1% y 25.7% vs. 71.9% y 74.3%). En el análisis estadístico se obtuvo una RM de 1.13, es decir que, los niños que desarrollaron una enfermedad infecciosa en el primer año de vida tienen un riesgo moderado de 13% más de desarrollar LA que los que no enfermaron. El intervalo de confianza incluye en sus valores la unidad, por lo que se considera que no es estadísticamente significativo.

Los casos y controles que reportaron alguna enfermedad alérgica fueron menos frecuentes que el resto de la población (29.8% y 34.4%). El análisis estadístico arrojó una RM de 0.81, mostrando que los niños que desarrollaron alguna enfermedad alérgica durante el primer año de vida, tienen una protección de 81% más para no desarrollar LA que los que no padecieron alergias. Aunque el IC es pequeño, pasa por la unidad y no corrobora esta protección con significancia estadística.

Para el nivel de hacinamiento en los dos grupos, se reportó una mayor proporción de casos (64.9%) viviendo en hacinamiento alto en comparación con los que no viven así (35.1%). Mientras que, en el grupo de los controles la frecuencia de no- hacinamiento es mayor (66.5%). Estas diferencias parecen corroborar que el vivir en hacinamiento es un factor de riesgo para que los niños se enfermen de leucemia. El valor de la RM obtenida fue de 3.67 confirmando que la existencia de hacinamiento alto en el hogar podría implicar un riesgo de 3.7 veces más en los niños que viven en estas condiciones para desarrollar leucemia aguda, que aquellos en cuyo hogar el nivel de hacinamiento es menor. Aunque el IC se abre mucho, su valor no pasa por la unidad, de manera que las diferencias son estadísticamente muy significativas.

Es importante notar aquí que se reportó una mayor proporción de niños expuestos a radiaciones en el grupo control comparados a los niños del grupo de casos (78% vs. 45.6%). Asimismo, en los casos es menor la proporción de niños expuestos a radiaciones que los no expuestos (45.6% vs. 54.4%). Estas diferencias nos muestran que las radiaciones parecen ser un factor más de protección que de riesgo para desarrollar la enfermedad. Por análisis estadístico se obtuvo una RM de 0.24 con un intervalo de confianza cuyos valores no pasan por la unidad,

sugiriendo que los niños expuestos a radiaciones tienen 24% más protección para desarrollar LA que los niños no expuestos, lo que implicaría un riesgo menor de 76% y esto fue muy significativo.

TABLA 2. Continuación. Análisis de frecuencias de las variables de control en niños con síndrome de Down residentes de la Ciudad de México.

Variables	Casos (57)		Controles (218)		OR* (IC 95%)**
	N	%	N	%	
<i>Nivel de hacinamiento</i>					
Hacinamiento	37	64.9	73	33.5	
No hacinamiento	20	35.1	145	66.5	3.67 (1.99-6.78)
<i>Primera infección en primer año de vida</i>					
Sí	16	28.1	56	25.7	
No	41	71.9	162	74.3	1.13 (0.59-2.17)
<i>Radiografías en niño</i>					
Sí	26	45.6	170	78.0	
No	31	54.4	48	22.0	0.24 (0.13-0.44)
<i>Alergias en niño</i>					
Sí	17	29.8	75	34.4	
No	40	70.2	163	65.6	0.81 (0.43-1.5)

*Odds Ratio/Razón de Momios

**Intervalo de Confianza

Continuación del Análisis de frecuencias de las variables de control.

Analizando los datos de la tabla 3, observamos que en la población de casos se presentó una mayor frecuencia para la variable edad de la madre < 35 años al nacimiento del niño índice:

Considerando la edad de la madre al embarazo, se reportó una proporción similar entre las madres de los controles <35 años comparadas con las mamás de los casos (65.1% vs. 61.4%), y las madres de los casos >35 años comparadas con las madres de los controles (34.9% y 38.6%). Se registró una mayor frecuencia de madres menores de 35 años que mayores de 35 años en ambos grupos, mostrando que una menor edad de la madre para embarazarse puede ser un factor de riesgo para que su hijo desarrolle leucemia. El análisis estadístico produjo una RM de 1.17, lo que podría sugerir que la descendencia de madres <35 años tiene 17% más riesgo de desarrollar LA que la descendencia de madres >35 años, con un IC que incluye la unidad por lo que se puede considerar que no es estadísticamente significativo.

La mayoría de las mamás en el grupo de casos (91.2%) y de controles (93.1%) reportaron ninguna toma de radiografías durante el embarazo. Aunque hubo diferencias en ambos grupos en la proporción de mamás que si se les aplicó radiografías durante el embarazo y entre quienes no lo hicieron, éstas no fueron estadísticamente significativas, porque el IC fue amplio y además pasó por la unidad. La RM fue de 1.30, sugiriendo que existe un riesgo moderado de 30% más de que su descendencia desarrolle leucemia cuando las madres de los casos hayan sido radiadas durante el embarazo que aquellas que no lo hicieron.

Es importante considerar también los estudios de ultrasonido durante el embarazo que las madres de los controles y de los casos reportaron. Se registró un mayor número de estudios USG realizados a las madres de los controles al compararlas con las mamás de los casos (68.8% vs. 45.6%). A su vez, comparando entre los casos mismos, se registró un mayor número de casos de madres que no se expusieron a exámenes de ultrasonido, observando que la diferencia es significativa y la podemos confirmar con la RM obtenida en el proceso de análisis estadístico que fue de 0.38 mostrando un 62% de menor riesgo en la descendencia de madres que si estuvieron expuestas a un examen de ultrasonido para desarrollar LA. Es decir que, los hijos de madres que durante su embarazo recibieron estudios de ultrasonido están 62% más protegidos de desarrollar LA que los hijos de madres que no se aplicaron este estudio.

Finalmente podemos comentar que la mitad del porcentaje de mamás de los casos tomaron vitaminas durante su embarazo (49.1) y la otra mitad no lo hizo (50.9). Respecto al grupo control, el 55% de madres de los casos sí tomaron vitaminas, que es un poco más de la mitad del grupo. Esto nos muestra que el efecto protector de este factor empieza a ser notable indicado por la razón de momios obtenida (0.79), si un mayor porcentaje de madres hubiese tomado estos suplementos durante el embarazo, el valor del efecto habría sido más pequeño indicando que la asociación entre las dos variables de estudio fuese más negativa hacia el riesgo, es decir, de mayor protección contra el desarrollo de la enfermedad en la descendencia. El intervalo de confianza abarca el valor de la unidad, mostrando que estos datos obtenidos necesitan significancia estadística, que posiblemente al incrementar el número de casos en la muestra sea más preciso el resultado y descartar que el azar no esté interviniendo.

Respecto al consumo de hierro, se observa ligeramente más de la mitad del porcentaje de madres de los casos que sí lo tomaron durante el embarazo (61.4) que aquellas que no lo tomaron y pareciera que es un riesgo tomar el hierro una vez comenzado el embarazo debido al valor obtenido de $RM=1.56$ que indica una asociación de riesgo. El intervalo de confianza (0.86-2.83) muestra que aunque abarcó la unidad, posiblemente haya necesidad de incrementar la muestra de casos para aumentar la precisión y el poder de la asociación que nos permite corroborar o refutar la hipótesis propuesta.

TABLA 3. Continuación. Análisis de frecuencias de las variables de control 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</i>					
<i>al embarazo</i>					
<35 años	35	61.4	142	65.1	
>35 años	22	38.6	76	34.9	1.17 (0.64-2.14)
<i>Radiografías durante</i>					
<i>el embarazo</i>					
Sí	5	8.8	15	6.9	
No	52	91.2	203	93.1	1.30 (0.45-3.74)
<i>Ultrasonido durante</i>					
<i>el embarazo</i>					
Sí	26	45.6	150	68.8	
No	31	54.4	68	31.2	0.38 (0.21-0.69)
<i>Vitaminas durante</i>					
<i>el embarazo</i>					
Sí	28	49.1	120	55.0	
No	29	50.9	98	45.0	0.79 (0.44-1.41)
<i>Hierro durante el</i>					
<i>Embarazo</i>					
Sí	35	61.4	110	50.5	
No	22	38.6	108	49.5	1.56 (0.86-2.83)

*Odds Ratio/Razón de Momios

**Intervalo de Confianza

De manera general podemos concluir que la descripción de las variables control más relevantes en las tablas 1,2 y 3 fueron: primogenitura del niño índice, radiaciones recibidas por el niño, nivel de hacinamiento en el hogar, y estudios de ultrasonido en la madre del niño durante su embarazo, porque fueron estadísticamente más significativas.

Ser primogénito, de acuerdo a estos resultados, implica un efecto de protección contra LA, al igual que las radiografías realizadas al niño. Un estudio de USG para la madre resulta en un efecto de protección. Mientras que el nivel de hacinamiento alto es un factor de riesgo muy elevado para promover el desarrollo de la enfermedad.

Análisis Bivariado de la muestra de estudio para las variables dependiente e independiente.

En la tabla 4 podemos observar que el 61.4% de madres de los casos reportaron haber consumido hierro durante el embarazo, mientras que el 38.6% no lo hicieron. Sin embargo, la RM de 1.56 significaría que las mamás que consumen hierro durante el embarazo ponen en 56% más riesgo a sus hijos de desarrollar LA que las mamás que no lo tomaron. Para el grupo de los controles no hay diferencia, pues el número de madres que sí tomaron hierro y quienes no lo hicieron es muy similar. Si comparamos las mamás de los casos (61.4%) con las mamás de los controles (50.5%) que si tomaron el hierro en el período del embarazo; se observó una diferencia pequeña de 10.9%, esto parece indicar que el consumo de hierro durante su embarazo fue de riesgo para su descendencia, sin embargo, el IC que incluye la unidad indicaría que no es significativo estadísticamente.

Por otro lado, las mamás de los casos que sí tomaron vitaminas en la etapa del embarazo reportaron un porcentaje de 49.1 y al compararlas con las mamás de los controles están en menor proporción (55%). Esta diferencia produjo una RM de 0.79 lo que podría entenderse que los hijos de madres que si consumen vitaminas durante el embarazo tienen una protección de 79% para no desarrollar LA o 21% menos riesgo, sin embargo, el IC incluyó la unidad en su rango de valores, por lo que no es significativo estadísticamente-

Podemos concluir brevemente de esta descripción, que el consumo de hierro durante el embarazo cuando este ya ha sido iniciado, parecería implicar un riesgo para el producto, y el consumo de vitaminas en el mismo período, una protección durante el desarrollo del niño. Pero por ser un intervalo de confianza que incluye la unidad no corrobora estos efectos porque no son estadísticamente significativos.

TABLA 4. Análisis Bivariado del consumo materno de medicamentos y leucemia aguda en niños con síndrome de Down residentes de la Ciudad de México.*

Variables	Casos (57)		Controles (218)		OR** (IC 95%)***
	N	%	N	%	
<i>Leucemia Aguda:</i>					
LAL	45	79.2			
LAM	12	20.8			
<i>Hierro durante el embarazo:</i>					
Sí	35	61.4	110	50.5	
No	22	38.6	108	49.5	1.56 (0.86-2.83)
<i>Vitaminas durante el embarazo:</i>					
Sí	28	49.1	120	55.0	
No	29	50.9	98	45.0	0.79 (0.44-1.41)

*El modelo se ajustó por las variables: sexo del niño, edad de la madre al embarazo, exposición a hidrocarburos, peso al nacer >2500g, primogénito, alergias en el niño, primera infección niño, ultrasonido en embarazo, antecedentes de cáncer niño, radiografías en niño, y nivel de hacinamiento. **Odds Ratio ***Intervalo de Confianza

Análisis Multivariado por Regresión Logística de la muestra de estudio.

El análisis de regresión logística indicado en la tabla 5, mostró que el valor de beta diferente de cero que si hay efecto del consumo de vitaminas durante el embarazo sobre la leucemia aguda asociándose de manera negativa (RM=0.84), es decir que, la relación es en realidad una protección al niño contra el efecto no deseado. Sin embargo, el IC y el valor p=0.59 no le dieron significancia estadística. Además, no se observó cambio en el tipo de asociación entre el consumo de medicamentos y leucemia en comparación con el análisis estadístico anterior. Para el consumo de hierro en el embarazo se reportó una asociación positiva (RM=1.52) con leucemia aguda sugiriendo un riesgo moderado para que el niño desarrolle la enfermedad. Sin embargo, el intervalo de confianza confirma que esta relación no es estadísticamente significativa.

TABLA 5. Análisis de un modelo de regresión logística para el consumo materno de medicamentos en relación con leucemia aguda en niños con síndrome de Down residentes de la Ciudad de México.'

Variab les	B*	p**	OR***	IC 95%****
<i>Leucemia Aguda</i>				
Vitaminas durante el embarazo.	-0.17	0.59	0.84	0.45-1.58
Hierro durante el embarazo.	0.42	0.21	1.52	0.79-2.93

'El modelo se ajustó por las variables: sexo del niño, nivel de hacinamiento, antecedentes familiares de cáncer, primera infección del niño, alergias del niño, primogénito, peso al nacimiento y edad de la madre al embarazo.

*Inclinación de la pendiente en el modelo matemático, muestra el efecto de la asociación.

**Prueba de significancia estadística

***Odds Ratio

****Intervalo de Confianza

Análisis Estadístico por tipo de Leucemia de la muestra de estudio.

El análisis estadístico para leucemia aguda linfoblástica (LAL) en la tabla 6, mostró que el consumo de vitaminas durante el embarazo se asoció con un efecto protector (RM=0.63) para que la descendencia de estas mamás no desarrollen leucemia aguda linfoblástica. Sin embargo, el intervalo de confianza y el valor de $p=0.24$ no dan significancia estadística a esta asociación; aunque podemos observar que tanto el valor de p como el intervalo de confianza se acercan a los valores establecidos para determinar una asociación definitiva. En cuanto al consumo de hierro durante el embarazo se reportó un dato que indica que no hay asociación de este elemento con la enfermedad como lo muestra la $RM=1.05$ con un valor $p=0.90$ muy grande y un IC que no ofrece significancia estadística.

TABLA 6. Análisis de un modelo de regresión logística para el consumo materno de medicamentos en relación con LAL en niños con síndrome de Down residentes de la Ciudad de México.'

Variables	B*	p**	OR***	IC 95%****
<i>Leucemia Aguda Linfoblástica</i>				
Vitaminas durante el embarazo	-0.47	0.24	0.63	0.29-1.36
Hierro durante el embarazo	0.52	0.90	1.05	0.48-2.31

'El modelo se ajustó por las variables: sexo del niño, nivel de hacinamiento, primogénito, peso al nacimiento, radiografías del niño, antecedentes familiares de cáncer, alergias del niño, primeras infecciones, exposición a hidrocarburos, ultrasonido, radiografías durante el embarazo y edad de la madre al embarazo.

*Inclinación de la pendiente en el modelo matemático, muestra el efecto de la asociación.

**Prueba de significancia estadística

***Odds Ratio

****Intervalo de Confianza

Análisis Estadístico por tipo de Leucemia de la muestra de estudio.

El análisis estadístico para leucemia aguda mieloblástica (LAM) y consumo de vitaminas durante el embarazo por la madre del niño índice en la tabla 7, mostró una asociación de riesgo moderado (RM=1.83), observándose un cambio en el tipo de relación (vitaminas-leucemia), pues en los análisis anteriores habían indicado una relación de protección. Sin embargo, el valor $p=0.44$ y el IC95% no proporcionan significancia estadística a estos resultados. Por otro lado, observamos que el consumo de hierro se asoció fuertemente con leucemia aguda mieloblástica al generar una RM=11.23 muy grande, indicando un riesgo muy alto para el niño índice de desarrollar LAM. Ahora bien, el valor $p=0.046$ se acercó a un límite que proporciona a la relación (hierro-LAM) cierta significancia estadística, así como el IC95% que, aunque estuvo cercano a la unidad, no lo incluye, añadiendo más significancia a esta asociación. Sin embargo, el rango del intervalo se abrió demasiado restándole precisión a la medición del efecto.

TABLA 7. Análisis de un modelo de regresión logística para el consumo materno de medicamentos en relación con LAM en niños con síndrome de Down residentes de la Ciudad de México.’

Variab les	B*	p**	OR***	IC 95%****
<i>Leucemia Aguda Mieloblástica</i>				
Vitaminas durante el embarazo	0.60	0.44	1.83	(0.40-8.40)
Hierro durante el embarazo	2.42	0.046	11.23	(1.04-121.1)

El modelo se ajustó por las variables: sexo del niño, nivel de hacinamiento, primogénito, radiografías del niño, antecedentes familiares de cáncer, peso al nacimiento, ultrasonido durante el embarazo, radiografías durante el embarazo, primeras infecciones, alergias del niño, exposición a hidrocarburos, y edad de la madre al embarazo.

*Inclinación de la pendiente en el modelo matemático, muestra el efecto de la asociación.

**Prueba de significancia estadística

***Odds Ratio

****Intervalo de Confianza

Con el modelo estadístico de regresión logística no condicionada y el análisis por tipo de leucemia, se controló la confusión potencial que provocan las variables así llamadas sobre las variables de estudio (leucemia y vitaminas). Se midió también el efecto de los suplementos vitamínicos y del hierro de manera específica. El modelo se ajustó incluyendo a las variables: sexo del niño, edad de la madre en el embarazo, primogenitura, nivel de hacinamiento, radiografías en el niño, radiografías durante el embarazo, exposición a hidrocarburos, alergias en el niño, primera infección del niño en su primer año de vida, antecedentes familiares con cáncer y peso del niño índice al nacer >2500g. Estas variables podrían estar involucradas también en la etiología de la leucemia, de modo que fue necesario medirlas para tener la seguridad de sí intervienen o no en la relación estudiada (vitaminas/leucemia).

Estos resultados obtenidos de una población pediátrica con SD y LA parecen aceptar la hipótesis acerca de la existencia de una asociación entre el consumo de vitaminas y hierro durante el embarazo con el riesgo de que los niños desarrollen leucemia. Específicamente se observa que las vitaminas tienen un efecto protector contra el desarrollo de leucemia aguda, en la descendencia de las madres que tomaron estos suplementos durante el embarazo. Con un tamaño de muestra mayor se podría obtener un resultado más preciso y significativo estadísticamente que nos lleve a aceptar la hipótesis propuesta inicialmente. Como objetivo, se logró identificar esta relación. Respecto al consumo de hierro, los datos obtenidos aún son inconsistentes, pues son los que más fluctuaron de una moderada protección, pasando por un resultado nulo, hasta un riesgo elevado. Este comportamiento del hierro podría ser controlado también con un tamaño de muestra mayor para obtener resultados más consistentes. Por otro lado, se logró identificar que el hierro tiene una asociación con el desarrollo de leucemia aguda, aunque podría considerarse que su efecto esté relacionado o actúe paralelamente con las vitaminas, a que sea considerado solo.

DISCUSIÓN

El consumo de suplementos de hierro y vitaminas alrededor del tiempo del embarazo ha estado asociado de manera consistente con una reducción en los defectos de nacimiento, particularmente labio hendido y defectos del tubo neural (169-171). Estas asociaciones inversas son debidas principalmente al consumo de folato (136,172). Estudios recientes han indicado que los suplementos de vitaminas en la periconcepción pueden proteger contra ciertas malignidades infantiles, como LAL (139,152) neuroblastoma (173,174) o tumores cerebrales (175,176).

Asimismo, se ha probado que el uso materno de ácido fólico durante el embarazo reduce el riesgo de anomalías congénitas en la descendencia (137,177). También, se ha mostrado que el riesgo de LAL infantil es más bajo en la descendencia de madres que toman ácido fólico o vitaminas durante el embarazo (139,152).

El uso de vitaminas durante el embarazo puede variar entre las mujeres al consumirlas en diferentes trimestres. Algunos estudios no han encontrado diferencias entre los casos y los controles con respecto al número de semanas de embarazo y el uso de vitaminas, antes de ser confirmado por un médico. Se ha observado que algunas mujeres que inician el uso de vitaminas antes del embarazo tienden a ser más grandes, más educadas, con mejores ingresos económicos y ser más probables de tener un embarazo confirmado por un médico en los primeros tres meses después de la concepción.

Un estudio clínico, mostró de un modo más directo, que la deficiencia de folato, es un factor de riesgo para aneuploidía humana (178). Así que, la deficiencia de folato crónica, tanto *in vivo* como *in vitro*, se ha asociado con una metilación anormal de DNA (179), el rompimiento de cadenas de DNA (180), una recombinación cromosómica alterada (181), y una segregación cromosómica aberrante durante la síntesis de DNA (182), así como incrementar la síntesis y reparación de DNA (161,165). Sobre las bases de esta evidencia (183), se sugirió la posibilidad de que las interacciones gene-nutriente asociadas con un metabolismo de folato anormal y una hipometilación del DNA, pueden incrementar el riesgo de la no-disyunción de los cromosomas durante la meiosis del oocito (su maduración) antes de la ovulación y alrededor de la fertilización en una mujer adulta. Y se sabe que este evento resulta en dos copias del cromosoma 21. Otros estudios, también apoyan la posibilidad de que las interacciones gene-ambiente que comprometen el nivel materno de folato, pueden promover la no-disyunción meiótica y el riesgo de una concepción con SD.

Sin embargo, a pesar de la prevalencia y de las consecuencias de salud del síndrome de Down, la no disyunción no está bien entendida. Los niños con SD tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades que la población pediátrica general, como enfermedades cardiovasculares y en especial leucemia aguda. Por lo regular, pocas mujeres reportan haber tomado suplementos de folato aparte del que se encuentra contenido en un multivitamínico como para determinar el papel específico que juega en el genotipo de los niños o de las madres durante el embarazo, ya que se ha explorado lo suficiente en su relación con SD (183).

Un estudio reportó que algunos niños con leucemia aguda sin síndrome de Down, presentaron en sus células leucémicas trisomía 21, datos que no muestran ningún cariotipo. Sin embargo, se ha observado que varios genes del cromosoma 21 parecen estar desbaratados implicando translocaciones de genes específicos para el desarrollo de leucemia (24,129). Estos resultados representan evidencias acumuladas de que los genes en el cromosoma 21, pueden estar causalmente relacionados al desarrollo de leucemia. La susceptibilidad genética del individuo y las exposiciones ambientales, probablemente juntas determinen el surgimiento de la leucemia. Para los niños con SD, la trisomía 21 puede conferir una susceptibilidad genética incrementada y representar el primer paso de una ruta compleja hacia la leucemogénesis. Probablemente también se requieran exposiciones ambientales adicionales, incluyendo aquellas que se piensa están relacionadas a la leucemia en niños sin síndrome de Down. Por lo que, las

investigaciones de los factores de riesgo ambientales para leucemia en niños con SD, pueden ayudar a desenmarañar las interacciones complejas gene-ambiente y proporcionar pistas no sólo a la etiología de leucemia aguda en niños con SD sino también a la leucemia en la población general (16).

Un estudio publicado en 2006, reportó la existencia de evidencias que ahora indican que LAL, especialmente LAL común, que representa LAL del linaje-B, contiene picos de edad de 2 a 5 años, la cual puede ser iniciada prenatalmente por característicos rearrreglos genéticos (15,40,60,63). Estos cambios genéticos pueden surgir de las enfermedades de la madre durante el embarazo. Una historia materna de influenza/neumonía antes y durante el embarazo puede estar asociada con un riesgo incrementado de leucemia infantil en la descendencia (57-60,62), aunque tres estudios no encontraron asociación o hallaron un riesgo reducido (55,56,184). Las infecciones del tracto urinario parecen no estar asociadas con riesgo de leucemia infantil en la descendencia (16,55). Además, otros eventos como el uso materno de drogas antes y en el embarazo, sea por prescripción médica o automedicación y las drogas ilícitas han sido relacionadas a resultados adversos en el embarazo como defectos en el nacimiento, bajo peso al nacer y retraso físico y mental (10,145,185) que pueden contribuir también a la leucemogénesis (140).

Ahora bien, de los estudios que han explorado suplementos de vitaminas y riesgo de leucemia infantil, sólo uno ha examinado el riesgo asociado con el uso de vitaminas solamente después de tener conocimiento del embarazo, y en particular en una población específica, como son los niños con SD_(24). Datos de experimentos *in vitro*, han sugerido que la supresión del crecimiento de las células leucémicas se debe a la vitamina C (157) quercetina (186) y bioflavonoides cítricos (162). Hay suficiente información acerca de los beneficios por consumir vitaminas y minerales en la etapa prenatal para el mejoramiento de los resultados en el embarazo y reduciendo el riesgo de las malformaciones congénitas (143,149). Muchos estudios han demostrado que las vitaminas, particularmente carotenoides, vitamina C y vitamina E, reducen el riesgo de varios tipos de cáncer, a través de su papel como antioxidantes (156-159,187-189). (Apéndice 2)

Por lo que este trabajo, dirigido por el D en C. Mejía-Aranguré y col, siguió esta línea de investigación propuesta, y se llevó a cabo en niños con SD y leucemia aguda residentes de la ciudad de México que desarrollaron la enfermedad entre los 0 y 15 años de edad, hijos de madres mexicanas donde la mayoría tomaron vitaminas y hierro durante la gestación después de saberse embarazadas. Se realizó un estudio de casos y controles, donde los casos fueron captados en instituciones del sector salud de toda el área metropolitana; de quienes se requería el diagnóstico previo de LAL y el cariotipo para confirmar la alteración genética. El grupo de los controles se obtuvieron de escuelas en educación especial como la fundación John Langdon Down, CEDAC, y CETDUCA, ya que localizar niños con SD sanos en hospitales de tercer nivel es poco frecuente y raro. Logró reunirse una población total de niños con SD de 285, de los cuales 57 niños (20%) formaron el grupo de casos y 228 (80%) formaron el grupo de controles.

Las mamás de ambos grupos y sus hijos fueron evaluados de acuerdo a las variables de estudio propuestas que incluyó consumo de medicamentos, específicamente suplementos de vitaminas y hierro durante el embarazo, antecedentes familiares con cáncer, lugar que ocupa el niño al nacer, radiografías del niño, nivel de hacinamiento en el hogar, estudios de ultrasonido durante el embarazo, edad de la madre al nacimiento del niño, primera infección en el primer año de vida, peso al nacer, sexo del niño, alergias en el niño y exposición a hidrocarburos.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo (Apéndice 6, Tabla 1-3) de cada una de las variables y se determinaron las frecuencias de cada una de ellas. Se observó que LAL predominó sobre LAM en un 33% en el grupo de casos, y que las variables con más significancia estadística fueron para Orden al nacimiento (primogénito) con un OR=0.32 e IC95%=0.15-0.72 mostrando un efecto protector muy significativo. Comparándolo con otros reportes, algunos han mostrado un riesgo incrementado de LA infantil para niños nacidos en primer lugar en la familia, otros estudios posteriores no confirmaron estos resultados (58,190). En este aspecto, se ha sugerido que las asociaciones con orden al nacer o la paridad pueden ser relevantes para la hipótesis de Kinlen que habla acerca de una etiología infecciosa para

leucemia infantil (17,18,22). Kinlen sugirió que la leucemia infantil ocurre como una respuesta rara a una infección común y que el influjo de poblaciones en áreas rurales con proporciones más altas de individuos susceptibles favorece la ocurrencia de epidemias debidas a la infección, incrementándose la incidencia de leucemias. Kinlen y otros investigadores han probado esta hipótesis, principalmente a través de estudios ecológicos de una “mezcla de población” en relación a la ocurrencia de leucemia infantil. Excesos de leucemia infantil, se han encontrado en una variedad de situaciones donde la mezcla de poblaciones ha ocurrido ya (134,191). En este punto, Greaves (120) sugirió que el riesgo del subtipo común de LAL células-B precursoras se incrementó por ciertos patrones generales de infección –exposición notablemente retrasada o disminuida a infecciones en la infancia-. Los niños primogénitos pueden experimentar una exposición tardía a infecciones comunes en la infancia, y se ha sugerido que el riesgo incrementado encontrado para leucemia en niños primogénitos prestó apoyo a la hipótesis de Greaves. Datos de Inglaterra, Gales y Escocia obtenidos durante 1971-1984 mostraron un pico de edad temprano de 2-3 años en la incidencia de LAL infantil, y la incidencia fue más alta en edades de 1-5 años que para 6-14 años (4). La leucemia infantil ocurrió alrededor del pico de incidencia de edad que es usualmente la variante común de LAL células –B precursoras (18). En relación a la hipótesis de Greaves puede ser útil considerar a los niños con LAL en edades de 1-5 años separadamente, es decir, en <1año y en niños de 2-5 años, cuando se evalúen los factores de riesgo que pueden estar asociados con variaciones en la exposición a la infección, tal como paridad y clase social. Nuestros resultados acerca de la variable de control “primogenitura” no es consistente con estos datos publicados que han encontrado una asociación positiva entre primogenitura y riesgo de LA. Por lo que nuestros datos no apoyan la hipótesis de Greaves.

En cuanto a radiaciones-X en los niños, la asociación Rx y leucemia fue completamente inversa y estadísticamente significativa entre los dos grupos (OR=0.24, IC95%=0.13-0.44) de este estudio. Cabe mencionar que aquí puede estar influyendo la dosis baja de radiación en los niños y el tiempo de exposición de la misma, de modo que aparece una relación protectora. El estudio de Xiao Shu y col, (192) no encontró asociación entre diagnóstico con rayos –X *in utero* y riesgo de LAL pediátrica (OR=1.2, IC95%=0.8-1.7). Ahora bien, las radiaciones ionizantes, son la causa ambiental mejor establecida de cáncer infantil, y las exposiciones *in utero* y en la etapa postnatal han estado ligadas a tasas elevadas de cáncer infantil. La exposición a dosis altas de radiación como la recibida en una terapia o por bombas atómicas en sobrevivientes han estado asociadas con tasa elevadas de LAL, LAM, osteosarcoma, cáncer de tiroides y sarcoma de tejido blando o síndrome de Li-Fraumeni (78). Sin embargo, la radiación a exposiciones de bajas dosis es menos clara y está plagada de resultados contradictorios. La evidencia más comprometida para una relación a exposiciones en dosis inferiores es la asociación entre cáncer infantil y exposiciones prenatales a diagnóstico con Rx. Por ejemplo, Harvey y col, (78) reportaron que la incidencia de leucemia entre gemelos radiados con Rx para determinar posición fetal fue el doble que en los gemelos no radiados. Otros estudios con exposiciones de bajo nivel radiactivo por vivir cerca o trabajar en plantas nucleares, se ha relacionado con incidencia alta de cáncer infantil. Aunque, otros estudios y un metanálisis (193-195) reportaron que la exposición *in utero* a Rx se asoció con un 40% de riesgo elevado para LAL infantil, asociación que ha sido de mucho debate.

Otra variable evaluada en este trabajo, resultó ser muy significativa, aunque con un intervalo algo abierto debido al pequeño tamaño de muestra de casos, fue el nivel de hacinamiento considerado como alto exclusivamente, encontrándose que en los controles predominó el no-hacinamiento. En el grupo de casos los niños que se enfermaron predominó el hacinamiento alto, de tal manera que esta diferencia observada hace notar que esta variable es un factor de riesgo muy grande para los niños expuestos (OR=3.67, IC95%=1.99-6.78). Seguramente el hacinamiento tiene que ver con el estatus socioeconómico, y se ha reportado en estudios de varios países (190) que el nivel socioeconómico alto se relaciona con un incremento de riesgo de leucemia infantil. Sin embargo, esto no siempre se ha encontrado debido en parte a sesgos de mala clasificación introducidos cuando se asignan características a los individuos (56,196).

Por último, vemos que la variable ultrasonido, estudios realizados a la madre durante el embarazo (USG) del niño índice, resultó ser muy significativa al mostrar que no existe riesgo con este tipo de estudios para que los niños desarrollen la enfermedad, sino que se muestra

como un efecto protector contra la misma (OR=0.38,IC95%=0.21-0.69). Algunos estudios de investigación han mostrado una asociación entre la exposición a ultrasonido *in utero* y un riesgo incrementado de malignidades infantiles, indicando que el desarrollo fetal puede ser afectado por ondas ultrasónicas (197). *In vitro*, se ha demostrado que el ultrasonido causa cambios en la membrana, lo que podría afectar la embriogénesis y más tarde el desarrollo prenatal y postnatal. Sin embargo, otros estudios se han visto impedidos, por el bajo poder estadístico o por sesgos de memoria en estudios retrospectivos, de mostrar lo contrario (198). Otros no detectaron alguna asociación entre la exposición a ultrasonido durante el embarazo y leucemia mieloide o linfática en niños sin síndrome de Down.

Respecto a la exposición del niño a hidrocarburos, aunque se han reportado datos con riesgos elevados debido principalmente a la exposición ocupacional de los padres y el uso doméstico de diversas sustancias como benceno, fertilizantes o insecticidas, este trabajo no detectó un riesgo incrementado de la exposición alta a estos derivados en general; esto es porque de la población captada con SD, tanto los casos como los controles, la mayoría reportó no haberse expuesto a los mismos (84% y 80% respectivamente). Sin embargo, este tipo de exposiciones ha merecido una investigación particular. Datos de un estudio realizado en niños residentes de la ciudad de México los consideraron una de las mayores fuentes de exposición y riesgo (199). Sus resultados indican que la alta exposición ocupacional o doméstica a cancerígenos es un factor de riesgo elevado para el desarrollo de LA infantil.

Con un análisis estadístico descriptivo (Tablas 1-3), se determinó la frecuencia de LAL y LAM en la población de casos y controles, y la frecuencia de madres que consumieron durante su embarazo, tanto vitaminas como hierro. Encontramos que la frecuencia de LAL en los casos es mayor que la de LAM (79.2% vs 20.8%). De las mamás que consumieron vitaminas durante el embarazo es muy similar el porcentaje entre los casos y los controles de mamás que si las tomaron y quienes no. Se encontró una asociación ligeramente protectora pero no significativa. Respecto al consumo de hierro en el grupo de los casos, las mamás que tomaron suplementos de hierro son el doble en porcentaje (61.4 vs 38.6) que quienes no lo hicieron.

Se obtuvieron las razones de momios (RM) denominadas también *Odds Ratios* (OR) y el 95% de intervalos de confianza (IC95%) utilizados para medir el efecto del uso materno de vitaminas y hierro durante el embarazo sobre el riesgo de leucemia y fueron estimados utilizando modelos de regresión logística incondicional (Tablas 5-7). Se observó una asociación inversa para leucemia aguda de protección moderada no significativa, entre vitaminas tomadas por la madre durante el embarazo y riesgo de que sus hijos con SD desarrollen leucemia aguda (OR=0.84; IC95%=0.45-1.58). El análisis además de leucemia aguda, incluyó los subgrupos de leucemia aguda linfoblástica y mieloblástica (LAL y LAM). Encontrándose para LAL una asociación moderadamente protectora no significativa entre el uso de vitaminas durante el embarazo y riesgo de leucemia (OR=0.63, IC95%=0.29-1.36), para LAM se observó un incremento de riesgo con el consumo de vitaminas (OR=1.83, IC95%=0.40-8.40) no significativo. Conforme el análisis es más específico, podemos notar que la asociación tiende a ser más negativa, es decir con un efecto de mayor protección. Esto nos muestra la tendencia del efecto hacia la dirección propuesta inicialmente en el estudio, tan sólo un incremento de los casos en la muestra aumentaría la precisión y la significancia de los resultados del análisis.

Nuestras observaciones para leucemia aguda en niños con SD y el uso específico de hierro durante el embarazo manifiesta un riesgo moderado no significativo (OR=1.52), para LAL no hubo asociación, y para LAM la asociación de riesgo se dispara hasta un (OR=11.23) muy significativo, pero con un intervalo muy amplio. Estos resultados no son comparables con la mayoría de los estudios mencionados anteriormente por ser diferentes poblaciones de estudio, excepto uno. Sin embargo, el uso de vitaminas durante el embarazo y analizado por tipo de leucemia observamos que para LAL se encontró un efecto protector moderado no significativo, mientras que para LAM se encontró una asociación de riesgo no significativa. Por un lado, se esperaba encontrar un efecto protector para LAL con el consumo de vitaminas en la etapa del embarazo, y así fue. Por otro lado, el riesgo obtenido con LAM, podría disminuir al no ser significativo y si además se incrementara el tamaño de muestra, y posiblemente también si se especificara aun más el grupo de edad. Solamente un estudio grande de casos y controles realizado en una población infantil con SD y LA, reportó recientemente sus resultados. Ross y

col, realizaron este estudio de 1997-2002 en el que 158 niños con SD y LA menores de 18 años se estratificaron en subtipos de leucemia y subgrupos de edad. Encontraron 61 niños con LAM, y 97 niños con LAL que formaron el grupo de casos y 173 niños con SD sanos fue el grupo control. Observaron un riesgo reducido significativo de LAL con el uso de vitaminas un año antes del embarazo o durante el embarazo temprano (OR=0.63; IC95%=0.39-1.00). Cuando estratificaron por tipo de leucemia, observaron un riesgo reducido confirmado para LAL (OR=0.51; IC95%=0.30-0.89), pero no para LAM (OR=0.92; IC95%=0.48-1.76). Sin embargo, aunque este riesgo reducido no fue observado en niños con LAM los resultados sugirieron la posibilidad de que el consumo materno de vitaminas antes de conocerse el embarazo podría también reducir el riesgo de LAM en niños más jóvenes (24). Se ha especulado que este efecto protector podría ocurrir a través de las rutas de antioxidantes o a través de incrementar la función inmune (159). Los resultados observados en los tres grupos de edad estudiados <2 años, 2-5 años y >6 años, encontraron para LAM, un riesgo disminuido entre el grupo más joven [OR=0.48, IC95%=0.21-1.07], y en el grupo de mayor edad inmediato no encontraron asociación [OR=1.02, IC95%=0.21-5.04]. Al estratificar por tipo de leucemia, obtuvieron un riesgo disminuido para LAL [OR=0.51, IC95%=0.30-0.89] pero no para LAM [OR=0.92, IC95%=0.48-1.76]. En contraste, el riesgo pareció incrementarse con el uso de vitaminas, sólo después de saberse embarazada OR=1.61, IC95%=1.00-2.58] y se observó para ambos tipos de leucemia (LAL y LAM). Cuando las madres ya conocen de su embarazo y consumen vitaminas, se reporta que la asociación positiva es más evidente en los casos <2 años con LAL [OR=4.27, IC95%=1.03-17.79], luego en el grupo de >6 años [OR=1.86, IC95%=0.65-5.29] y finalmente para el grupo de 2 a 5 años [OR=1.37, IC95%=0.58-3.24] respectivamente. Respecto al consumo de hierro solo, no encontraron asociaciones notables con LA, LAL, o LAM para cualquiera de los períodos de tiempo estudiados.

El estudio de este trabajo confirma el efecto protector del consumo de vitaminas durante el embarazo para LAL en menores de 15 años (OR=0.63) aunque no significativo, y un riesgo incrementado para LAM. Datos que podrían confirmar los hallazgos del estudio de Ross y col., al incrementar el tamaño de la muestra, cosa que no es fácil, pero tampoco es imposible. La propuesta inicial se mantiene para corroborarla posteriormente.

Pocos son los estudios que han encontrado un riesgo reducido de LAL infantil en una población sin SD con el uso materno de vitaminas alrededor del tiempo del embarazo (140,152) (antes y durante el embarazo sin saberse embarazada). Un estudio reportó un riesgo incrementado para LAM, similar a LAL, asociado con el uso de vitaminas iniciado después de conocerse el embarazo, en un grupo de edad <2 años [OR=2.56, IC95%=1.12-5.85] vs. [OR=1.63, IC95%=0.32-8.41] respectivamente.

Al igual que todos los países desarrollados y en vías de desarrollo se desconoce la etiología de esta enfermedad. También se desconoce por qué las vitaminas al ser consumidas en la periconcepción estarían asociadas con una disminución de riesgo de LAL infantil, o por qué una vez que las mujeres que se saben embarazadas y llegan a consumir vitaminas y hierro durante el resto de tiempo de su embarazo, estas variables pueden actuar más como factores de riesgo que de protección. Sobre todo, si consideramos la heterogeneidad del fenómeno de estudio y más tratándose de una población infantil con síndrome de Down, caracterizada por una mayor susceptibilidad y con un riesgo de hasta 50 veces mayor que la población infantil en general. En particular, el folato puede influenciar la metilación de DNA, así también como incrementar la síntesis y reparación del DNA (161,200), por lo que los polimorfismos del gene relacionados al folato han estado bajo escrutinio en la leucemia aguda y el síndrome de Down. Se ha especulado que el uso de las vitaminas podría ser un marcador sustituto para otros factores que puedan estar asociados con leucemia infantil (199) incluyendo diversas conductas de salud.

Por otro lado, existen varios estudios que han explorado el uso de vitaminas y riesgo de leucemia infantil sin SD que han estado aportando evidencias para identificar las causas que originan esta enfermedad. Aunque, ninguno ha examinado el riesgo asociado con el uso de vitaminas solamente después de conocerse el embarazo. Esto da lugar a otra línea de investigación que ayude a develar la etiología de la leucemia aguda.

Estudios como el de Preston-Martin y col, (160) reportaron que el uso materno de vitaminas durante el embarazo por dos trimestres podría reducir el riesgo de LAL infantil, con una tendencia a reducir más el riesgo cuando la duración del consumo sea más prolongada. Shaw y col (140) obtuvieron un riesgo reducido de LAL entre las mamás que reportaron el consumo de vitaminas con ácido fólico pero en dosis más altas. Thompson y col, (139) en su estudio, observaron un efecto protector que fue casi enteramente atribuible al uso de hierro y folato juntos [OR=0.37, IC95%=0.21-0.65, p=0.001], en tanto que únicamente el uso de hierro durante el embarazo no redujo el riesgo de LAL común [OR=0.75, (0.37-1.51)]. Wen y col, (152) en su estudio encontraron que el hierro durante el embarazo se asoció a un riesgo moderadamente reducido de LAL infantil (OR=0.8, IC99%=0.7-1.0) que fue significativo, y para el uso de vitaminas durante el embarazo se asoció con un riesgo reducido de LAL infantil muy similar. Jensen y col, (162) encontraron una asociación inversa del uso regular de cualquier tipo de vitaminas un año antes del embarazo, sólo que no fue significativa. También se ha reportado un fuerte efecto protector del folato (+/-) durante el embarazo sobre el riesgo de LAL común en el niño. Sin embargo, los suplementos de hierro en el autoreporte, mostraron solamente una protección débil, lo que indica que si hay un papel para el folato o hierro, este es predominantemente para el folato o el folato combinado con el hierro más que el hierro solo (28). Otro estudio de casos y controles de estos autores en California (162), reportaron que no hubo asociación entre la dieta de folato en el pre-embarazo y LAL infantil, tampoco encontraron asociación para el hierro. En cambio, un reporte subsiguiente de ese estudio con un número ampliado de casos y controles, reportó un riesgo disminuido de LAL en relación al uso de suplementos de hierro por las mamás en un período de tres meses antes del embarazo, durante el embarazo o mientras lactaban con un OR global de 0.7 (0.5-0.9) muy significativo. En comparación, el estudio de Dockerty y col., no encontraron asociaciones con el uso de hierro (166). Diversos estudios han reportado resultados discrepantes (201).

Kwan y col, (201) reportaron más recientemente que el consumo de suplementos de hierro durante un período global (antes, durante el embarazo y lactancia), se asoció significativamente con riesgos decrecidos de leucemia infantil (OR=0.70; IC95%=0.51-0.97) y con LAL (OR=0.67; IC95%=0.47-0.94). En comparación con los estudios arriba mencionados que reportaron todavía riesgos reducidos no-significativos de LAL con el uso materno de suplementos de hierro durante el embarazo (58,139,152) Otros tres estudios sugirieron un riesgo incrementado con LAL (140) y ninguna asociación con síndrome de Down leucémico (24). El uso de hierro un año antes del embarazo no se asoció con riesgo de LAL aquellos autores notaron que los resultados del pre-embarazo sobre suplementos de vitaminas, podría no ser válido para el embarazo, dado que los suplementos se incrementan durante la gestación. Las madres que tomaron suplementos de hierro mientras estaban embarazadas pueden disminuir el riesgo de leucemia en sus hijos, puesto que este mineral es necesario para prevenir la anemia (162) En el estudio de Kwan y col, la anemia no se asoció con riesgo de LA infantil (201). Mientras exista una evidencia biológica no directa de que los suplementos decrecen el riesgo de leucemia infantil, se sugiere que el consumo de hierro puede ser esencial en establecer un ambiente saludable *in utero* para el desarrollo del feto. Es decir, la dirección opuesta de las asociaciones entre riesgo de LAL y suplementos de hierro antes y durante el embarazo, como lo reportó Roman y col, (57) oportunamente, sugiere dos razones diferentes para el consumo de hierro. Primero, el uso materno de suplementos de hierro antes del embarazo puede ser una indicación de anemia (Apéndice 3), señalando con esto que algunas madres de casos con leucemia fueron más probables de estar anémicas [OR=3.1, IC95%=1.3-11.1]. Inversamente, los suplementos de hierro durante el embarazo, junto con el uso de vitaminas se recomiendan para satisfacer las necesidades fisiológicas incrementadas del embarazo y para prevenir la anemia. La anemia en el embarazo se relacionó al riesgo de leucemia infantil en el estudio de casos y controles dirigido por Petridou y col, (153) [OR=2.6, IC95%=1.4-4.9], pero otro estudio encontró que no hubo asociación entre riesgo de LAL y embarazo con anemia [OR=1.0, IC99%=0.8-1.3] (152).

Las leucemias que son diagnosticadas en los primeros pocos años de vida, probablemente sean iniciadas *in útero* (15). Por otro lado, si el consumo de vitaminas han sido tomadas con o sin hierro durante el embarazo en un tiempo en el que ya hubiese ocurrido una mutación *in utero* o en la vida temprana del niño, en lugar de ejercer un efecto protector sea un factor de riesgo como lo explicó Potter: Si la leucemia ya se inició temprano en el embarazo, la exposición subsiguiente a vitaminas podría proporcionar una ventaja proliferativa a las células mutadas, por

lo que es posible que un incremento de riesgo de leucemia infantil esté asociado con el uso de vitaminas después de conocerse el embarazo (76). Algunos antioxidantes (vitaminas), pueden influenciar genes que están implicados en la inhibición de la apoptosis (muerte celular programada de células neoplásicas), y en turno, pueden incrementar sus efectos (150,163).

Es importante mencionar que las limitantes más importantes de este estudio epidemiológico de casos y controles posiblemente hayan sido el tamaño insuficiente de la muestra de casos (SD y leucemia aguda) y sesgos de memoria en las madres y padres durante la entrevista. Respecto a la clasificación y selección de los controles y los casos no hubo sesgos, porque se aplicaron los criterios de eliminación para que hubiera una participación apropiada aunque, esto hubiera disminuido el tamaño de la muestra. Otra limitante que debe ser reconocida es que los suplementos vitamínicos consisten de varias combinaciones y mezclas con grados variantes de potencia lo cual no se pudo evaluar aquí.

Sin embargo, esto nos lleva a corroborar que nuestros resultados respecto al consumo de vitaminas y LAL no se alejan de la propuesta inicial del estudio, sino que manifiestan una relación de protección en niños con SD. El posible efecto preventivo de las vitaminas sobre LAL infantil pudiera ser a través de un mecanismo antioxidante, como ya se ha comentado o incrementando la función inmune (15) o a través de otros mecanismos (161,202).

No así con el consumo de hierro que estuvo asociado con el riesgo de que la descendencia desarrolle LAL, habría que considerar la dosis y el tiempo de duración y propósito para su consumo. Se observa lo mismo en la población infantil con leucemia aguda pero sin SD. Los resultados fueron similares a lo reportado en otros estudios igualmente con algunas inconsistencias. Ross y col, evaluaron suplementos de hierro además del que se encuentra contenido en un multivitamínico, lo estudiaron por separado y no encontraron asociaciones notables de hierro con leucemia en general, LAL o LAM, para ningún período de tiempo examinado en una población con SD (24).

CONCLUSIONES

Las madres de los casos que tomaron hierro durante su embarazo fueron el 60%.

El consumo de hierro durante el embarazo es un factor de riesgo para leucemia aguda (LA).

El consumo de hierro durante el embarazo es de un efecto prácticamente nulo para leucemia aguda linfoblástica (LAL).

El consumo de hierro durante el embarazo es un factor de riesgo muy significativo para leucemia aguda mieloblástica (LAM).

De la población muestra de casos, sólo la mitad de las madres entrevistadas tomaron vitaminas durante su embarazo.

El consumo de vitaminas durante el embarazo es un factor de protección moderado para leucemia aguda.

El consumo de vitaminas también es un factor de protección para LAL de mayor magnitud que para leucemia aguda.

El consumo de vitaminas durante el embarazo es un factor de riesgo moderado para LAM.

El presente trabajo muestra que cuando las madres consumen suplementos de vitaminas durante el embarazo, se logra una reducción del riesgo para el desarrollo de leucemia aguda en (16%).

Las madres que tomaron vitaminas durante su embarazo mostraron mayor reducción de riesgo para LAL (47%), mostrando un efecto protector para la población infantil con SD.

La relación obtenida para el consumo de vitaminas y LAM fue una asociación de riesgo.

El consumo de hierro es un factor de riesgo para LAM, ésta asociación fue muy significativa pero imprecisa.

Los factores asociados al desarrollo de leucemia aguda identificados más notablemente en este estudio fueron: hacinamiento alto en el hogar, sexo del niño índice, edad de la madre al nacimiento del niño, radiografías en el embarazo, antecedentes familiares con cáncer y peso al nacimiento.

Ser primogénito es un factor de protección muy significativo para el desarrollo de LA en niños con SD.

El nivel de hacinamiento alto es un factor de riesgo muy alto y significativo para el desarrollo de la enfermedad. Esto nos lleva a pensar, que éste factor podría estar actuando junto con un agente biológico de tipo infeccioso dado el espacio reducido de vivienda y posiblemente la falta de una higiene o ventilación apropiada acorde a los recursos económicos.

El sexo de la población infantil parece ser de poco riesgo para desarrollar leucemia aguda.

Un peso mayor de 2500g es de riesgo no significativo para que los niños desarrollen leucemia aguda.

Las radiografías tomadas a los niños en su infancia parecen ser un factor de protección significativo.

Los antecedentes familiares con cáncer, son un factor de riesgo moderado para que los niños con SD desarrollen la enfermedad, lo que nos permite ver la posibilidad de que la carga genética de los padres influye en el desarrollo de LA en la infancia.

Los resultados obtenidos no se alejan de la propuesta inicial, sino que ponen de manifiesto únicamente la necesidad de superar las limitaciones metodológicas para aportar datos contundentes a la realidad de la existencia de factores de riesgo ambientales que están incidiendo en la salud de los niños.

Los factores ambientales descritos en la literatura, considerados como de riesgo, siguen generando controversias, entre ellos el consumo de suplementos vitamínicos con o sin hierro, antes o durante el embarazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1)Mejía-Aranguré JM, Ortega-Álvarez MC, Fajardo-Gutiérrez A. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte 1. *Rev Med IMSS*. 2005;43(4):323-333.
- 2) Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Rios R, Farfán-Canto J, Ortiz-Fernández A, Martínez-García C. Incidence trends of acute leukemia among the children of Mexico City:1982-1991. *Arch Med Res*. 1996;27:223-7.
- 3)Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré JM, Juárez Ocaña-S, Rendón-Macías E y Martínez-García MC. El cáncer, un problema de salud que incrementa en el niño. Un reto para conocer su epidemiología en los niños mexicanos. *Avances en Pediatría. Bol Med Hosp. Infant Mex*. 2001;58:721-742.
- 4)Draper GJ, Kroll ME, Stiller CA. Childhood cancer. *Cancer surv* 1994; 19/20 (Trends in cancer incidence and mortality):493-517.
- 5)Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré JM, Gómez-Delgado A, Mendoza-Sánchez H, Garduño-Espinosa J, Martínez-García C. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991). *Bol Med Hosp Infant Mex*.1995;52:507-516.
- 6)Fajardo-Gutiérrez A, Navarrete-Martínez A, Reynoso-García M, Zarzosa-Morales ME, Mejía-Aranguré JM, Yamamoto-Kimura LT. Incidence of malignant neoplasm in children attending social security hospitals in Mexico City. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29:208-212.
- 7)Miller RW. Special susceptibility of the child to certain radiation-induced cancers. *Environ Health Perspect*. 1995;103 (Suppl 6):41-44.
- 8)Klebanoff MA, Read JS, Mills JL, Shiono PH. The risk of childhood cancer after neonatal exposure to vitamin K. *New Engl J Med* 1993; 329:905-908.
- 9)Linet MS. Physical and chemical agents. En: *The Leukemias: Epidemiologic aspects*. Oxford: Oxford University Press. 1985:123-184.
- 10)Robins LN, Mills JL. Effects of in utero exposure to street drugs. *Am J Public Health*. 1993;83 (Suppl):1-32.

11)Sharp L, Cotton S, Little J. Descriptive epidemiology. En: Little J. editor. Epidemiology of childhood cancer. Lyon, France: IARC Scientific Publications. 1999;149:10-66.

12)Fajardo-Gutiérrez A, Garduño-Espinosa J, Yamamoto-Kimura LT, Hernández-Hernández DM, Gómez-Delgado A, Mejía-Aranguré JM, y col. Residencia cercana a fuentes eléctricas de alta tensión y su asociación con leucemia en niños. *Bold Med Hosp. Infant Mex* 1993; 50:32-38.

13)Fajardo-Gutiérrez A, Garduño-Espinosa J, Yamamoto-Kimura LT, Hernández-Hernández DM, Mejía-Aranguré JM, Gómez-Delgado A. Factores de riesgo, asociados al desarrollo de leucemia en niños. *Bold Med Hosp. Infant Mex* 1993; 50:248-257.

14)Ross JA, Davies SM, Potter JD, Robison LL. Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. *Epidemiol Rev.* 1994;16(2):243-265.

15)Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukemia in children. *Lancet.* 1999;354:1499-1503.

16)Canfield KN, Spector LG, Robison LL, et al. Childhood and maternal infections and risk of acute leukaemia in children with Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group. *Br J Cancer.* 2004;91:1866-1872.

17)Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukemia. *Br J Cancer.* 1995; 71:1-5.

Information on Population mixing, Internet:

<http://www.ehponline.org/docs/2006/9023/abstract.html>

18)Greaves MF, Alexander FE. An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood? *Leukemia.* 1993;7:349-360.

19)Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat Rev.* 2001;1:69-75.

20)Hitzler JK, Zipursky A. Reviews. Origins of leukaemia in children with Down syndrome. *Nature Rev Cancer.* 2005;5:11-20.

21)Avet-Loiseau H, Mechinaud F, Harousseau JL. Clonal hematologic disorders in Down syndrome. A review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1995;17(1):19-24.

- 22)Robison LL. Down syndrome and leukaemia. *Leukaemia* 1992; 6(Suppl 1):5-7.
- 23)Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Flores-Aguilar H, Martínez-García MC, Salamanca-Gómez F, Palma-Padilla V, Paredes-Aguilera R, Bernáldez-Ríos R, Ortiz-Fernández A, Martínez-Avalos A, Gorodezky C. Environmental factors contributing to the development of childhood leukemia in children with Down's syndrome. *Leukemia*. 2003;17:1905-1907.
- 24)Ross JA, Blair KC, Olshan AF, Robison LL, Smith FO, Heerema NA, Roesler M. Periconceptual vitamin use and leukaemia risk in children with Down syndrome. A Children's Oncology Group Study. *Cancer*. 2005; 104:405-10.
- 25)Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Genet*. 2004;125C:12-21.
- 26)Stiller CA. Epidemiology and genetic of childhood cancer. *Oncogene*. 2004;23:6429-6444.
- 27)Woodruff TJ, Axelrad DA, Kyle AD, Nweke O, Miller MS, Hurley BJ. Trends in environmentally related childhood illnesses. *Pediatrics*. 2004;113:1133-1140.
- 28)Lightfoot TJ, Roman E. Causes of childhood leukaemia and lymphoma. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2004;199:104-117.
- 29)Juárez Ocaña S, Mejía Aranguré JM, Rendón Macías E, Kauffman Nieves A, Yamamoto Kimura LT, Fajardo Gutiérrez A. tendencia de seis principales causas de mortalidad en niños mexicanos durante el período 1971-2000. La transición epidemiológica en los niños. *Gac Med Mex* 2003; 139:325-336.
- 30)Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré JM, Hernández-Cruz I; Mendoza-Sánchez HF, Garduño-Espinosa J, Martínez-García C. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Pan Am J Public Health*. 1999;6:75-88.
- 31)Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, et al., editores. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2005.
- 32)Usmani GN. Pediatric oncology in the world. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:1-19.
- 33)Mangano JJ. A rise in the incidence of childhood cancer in the United States. *Int J Health Surv*. 1999;29:393-408.

- 34)Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Paredes-Aguilera R, Flores-Aguilar H, Martínez-García MC. Incidencia de las leucemias agudas en niños en la ciudad de México, de 1982 a 1991. *Salud Pública Mex* 2000; 42(5):431-437
- 35)Fajardo-Gutiérrez A, Navarrete-Martínez A, Reynoso-García M, Zarzosa-Morales ME, Mejía-Aranguré JM, Yamamoto-Kimura EE. Incidence of malignant neoplasm in children attending social security hospitals in Mexico City. *Med Pediatr Oncol*. 1997;29:208-12.
- 36)Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré JM, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Carreón-Cruz R, et al. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños derechohabientes del IMSS atendidos en los diferentes Centros Médicos del Instituto Mexicano del Seguro Social. En: García-Peña MC, Reyes-Morales H, Viniegra-Velázquez L, editores. *Las múltiples facetas de la investigación en salud: proyectos estratégicos del Instituto Mexicano del Seguro Social*. México: Instituto Mexicano del Seguro Social. 2001;221-240.
- 37)Mejía-Aranguré JM, Bonilla Miguel, Lorenzana Rodolfo, Juárez-Ocaña S, Gladis de Reyes, Pérez-Saldívar ML, González-Miranda Guadalupe, Bernáldez-Ríos R, Ortiz-Fernández A, Ortega-Álvarez MC, Martínez-García MC, Fajardo-Gutiérrez A. Incidence of leukaemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: Population-based data. *BMC Cancer* 2005; 5:33.
- 38)Landrigan PJ, Schchter CB, Lipton JM, et al. Environmental pollutants and disease in American children: estimates of morbidity, mortality and cost for lead poisoning, asthma, cancer and developmental disabilities. *Environ Health Perspect*. 2002;110:721-728.
- 39)Greaves MF. The new biology of leukemia. En: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF; editors. *Leukemia*. Philadelphia: WB Saunders Company. 1996: p34-45.
- 40)Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosomal translocations in childhood leukemia. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:1-11.
- 41)Buckley JD, Buckley CM, Ruccione K, Sather HN, Waskerwitz MJ. Epidemiological characteristics of childhood acute lymphocytic leukemia. Analysis by immunophenotype. *Leukemia*. 1994;8 (5):856-864.
- 42)Kramàrová E, Stiller CA, Ferlay J, Parkin DM, Draper GJ, Michaelis J, et al. International classification of childhood cancer. Lyon, France: IARC. *Technical Report*. 1996:p29.

- 43)Josefson D. New childhood leukaemia identified by gene chip technology. *Br Med J*. 2001;323:1388.
- 44)Armstrong SA, Staunton JE, Silverman LB, Pieters R, den Boer ML, Minden MD, et al. MLL translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nature Genet*. 2002;30:41-47.
- 45)Linnet MS, Devesa SS. Descriptive epidemiology of childhood leukemia. *Br J Cancer*. 1991;63:424-429.
- 46)Sandler DP, Ross JA. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol*. 1997;24:3-16.
- 47)Robison LL, and Ross JA. Epidemiology of leukemias and lymphomas in childhood. In: JM Chessells and IM Hann, *Bailliere's Clinical Pediatrics*, pp639-657. London: WB Saunders Co. 1995
- 48)Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA, Terracini B, Young JI (Eds), 1988. International incidence of childhood cancer. *IARC Scientific Publications*, 87 Lyon France.
- 49)Swensen AR, Ross JA, Severson RK, Pollock BH, Robison LL. The age peak in childhood acute lymphoblastic leukemia. Exploring the potential relationship with socioeconomic status. *Cancer*. 1997;79:2045-2051.
- 50)Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, and Bieber CA. The International Incidence of Childhood Cancer. *In. J Cancer*, 1988;42:511-520.
- 51)National Cancer Institute of Canada. Canadian Cancer Statistics, 2003. Toronto
- 52)Little J (1999). Epidemiology of Childhood Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. IARC Scientific Publications.
- 53)Raimondi SC. En: Pui C.-H. (Ed.). Childhood leukemias. Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1999; p168-196.
- 54)Look AT. Oncogenic transcription factors in the human acute leukemias. *Science*. 1997;278:1059-1064.

- 55)Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, et al. Perinatal exposure to infection and risk of childhood leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 2002;38:391-397.
- 56)Dockerty JD, Skegg DC, Elwwood JM, et al. Infections, vaccinations, and the risk of childhood leukemia. *Br J Cancer.* 1999;80:1483-1489.
- 57)Roman E., Ansell P, Bull D. Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children and young adults: are prenatal and neonatal factors important determinants of disease? *Br J Cancer.* 1997;76:406-415.
- 58)McKinney PA, Juszczak E, Findlay E, et al. Pre- and perinatal risk factors for childhood leukaemia and other malignancies: a Scottish case control study. *Br J Cancer.* 1999;80:1844-1851.
- 59)Jourdan Da Silva N, Perel Y, Mèchinaud F, Plouvier E, Gandemer V, et al. Infectious diseases in the first year of life, perinatal characteristics and childhood acute leukemia. *Br J Cancer.* 2004;90:139-145.
- 60)Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukemia. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:193-203.
- 61)Greaves MF. Aetiology of acute leukemia. *Lancet.* 1997;349:344-349.
- 62)Gilman EA, Wilson LM, Kneale GW, et al. Childhood cancers and their association with pregnancy drugs and illnesses. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1989;3:66-94.
- 63)McHale CM, Smith MT. Prenatal origin of chromosomal translocations in acute childhood leukemia: implications and future directions. *Am Hematol.* 2004;75:254-257.
- 64)Greaves MF. Clinical Review. Childhood leukaemia. Science, medicine, and the future. *Br Med J.* 2002;324:283-287.
- 65)Alexander FE, Patheal SL, Biondi A, Brandalise S, Cabrera ME, Chan LC, et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Research.* 2001;61:2542-2546.
- 66)Gale KB, Ford AM, Repp R, et al. Backtracking leukemia to birth. Identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:13950-13954.

- 67)Mejía-Aranguré JM, Ortega-Álvarez MC, Fajardo-Gutiérrez A. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2005;43(5):401-409.
- 68)Linet MS, Wacholder S, Zaham SH. Interpreting epidemiologic research: lessons from studies of childhood. *Pediatrics.* 2003;112:218-232.
- 69)Taramelli R, Acquati F. The human genome project and the discovery of genetic determinants of cancer susceptibility. *Eur J Cancer.* 2004;40:2537-2543.
- 70)Bunin GR. Nongenetic causes of childhood cancer: evidence from international variations, time trends, and risk factor studies. *Toxicol App Pharm.* 2004:p91-103.
- 71)Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: A review. *Environ Health Perspect.* 2007; 115 (1):138-145.
- 72)Bathia S. Influence of race and socioeconomic status on outcome of children treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16:9-14.
- 73)Schüz J, Kaatsch P, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol.* 1999;28:631-639.
- 74)Ross JA, Davis SM. Vitamin K prophylaxis and childhood cancer. *Med Ped Oncol,* 2000;34:434-437.
- 75)Golding J, Greenwood R, and Mott M. Intramuscular vitamin K and childhood cancer. *Br Med J.* 1992b;305:711.
- 76)Potter JD. Chemoprevention: pharmacology or biology? *Oncology.* 1996;10:1487-1488.
- 77)Charnley G, Putzrath RM. Children's health, susceptibility, and regulatory approaches to reducing risk from chemical carcinogens. *Environ Health Perspect.* 2001;109:187-192.
- 78)Schmidt Ch W. Focus. Childhood cancer. A growing problem. *Environ Health Perspect.* 1998;106 (1):A18-A23.
- 79)Reynolds T. Is childhood leukemia the price of modernity? *JNCI.* 1995;87:560-563.

80)Ron E. Ionizing radiation and cancer risk: evidence from epidemiology. *Radiat Res.* 1998;150:S30-S41.

81)Savitz DA, John EM, Kleckner RC. Magnetic field exposure from electric appliances and childhood cancer. *Am J Epidemiol.* 1990;131:763-773.

82)Mejía Arangurú JM, Fajardo Gutiérrez Arturo, Pérez Saldívar ML, Gorodezky C, Martínez Ávalos A, Romero Guzmán Lina, Campo Martínez MA, Flores Lujano J, Salamanca Gómez F, Velásquez Pérez L. Magnetic fields and acute leukemia in children with Down síndrome. *Epidemiology.* 2007(1);18:158-162.

83)Ross JA, Xie Yang, Davies Stella, Shu Xiao-ou, Pendergras TW, Robison LL. Prescription medication use during pregnancy and risk of infant leukemia (United States). *Causes Cancer Control.* 2003;4:447-451.

84)Baldwin RT, Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood: A review. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2004;99:118-131.

85)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. 1999:289-309.

86)Zur Hausen H. Viruses in human cancers. *Eur J Cancer.* 1999;35:1878-1885.

87)Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med.* 2000;343:481-492.

88)McMahon B. Is acute lymphoblastic leukemia in children virus related? *Am J Epidemiol.* 1992;136 (8):916-924.

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

90)Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, et al. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest.* 2005;23:60-75

- 91) Vineis P, D'Amore F, and Working group on the Epidemiology of Hematolymphopoietic Malignancies in Italy. The role of occupational exposure and immunodeficiency in B-cell malignancies. *Epidemiology*. 1992;3:266-270.
- 92) Bleyer A, Spoto R, Sather H. In the United States, pediatric brain tumors and other nervous system are now more common than acute lymphoblastic leukemia (ALL) and have a 3-fold greater national mortality rate than ALL [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1998;17:389a.
- 93) Bunin G. What causes childhood brain tumors? Limited knowledge, many clues *Pediatr Neurosurg*, 2000;32:321-326.
- 94) Anders A, Cardis E, Green A, Linet M, Savitz D, Swuwerdlow A. ICNIRP (International for Non-ionizing Radiation Protection) Standing Committee on Epidemiology. *Environ Health Perspect*. 2001;109 (Suppl 6):911-933.
- 95) Savitz DA, Fiengold L.. Association of childhood cancer with residential traffic density. *Scan J Work Environ Health*. 1989;15:360-368
- 96) Colt JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk childhood cancer. *Environ Health Perspect*. 1998;106(Suppl 1):909-925.
- 97) Perera FP, Illman SM, Kinney PL, Whyatt RM, Kelvin EA, Shepard P, et al. The challenge of preventing environmentally related disease in young children: community-based research in New York City. *Environ Health Perspect*. 2002;110:197-204.
- 98) Herbst AL, Ulfelder H. Adenocarcinoma of vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumors appearance in young women. *N Engl J*. 1971;284:446-450.
- 99) Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood*. 2003;102:2321-2323.
- 100) Zipf TF, Berg S, Roberts WM, Poplack DG, Steuber CP, Bleyer WA. Childhood leukemia. In: Clinical Oncology. (Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, editors.). 2nd ed. Philadelphia Churchill Livingstone. 2000;2402-2429.
- 101) Miller RW. Persons with exceptionally high risk of leukemia. *Cancer Res*. 1967;27.2420-2423.

- 102)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-June 3, 1995. Concurrent conferences of Haematology-Oncology: "Challenges in childhood cancer and blood diseases". *J Pediatr Haematol Oncol*. 1996;18:4
- 103)Downing J, Shannon KM. Acute leukemia. A pediatric perspective. *Cancer Cell*. 2002;2:437-445.
- 104)Taylor GM, Birch JM. The hereditary basis of human leukemia. En: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, editors. *Leukemia*. Philadelphia: WB Saunders Company. 1996. p210-245.
- 105)Poplack GD. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo AP, Poplack GD, editors. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: *JB Lippincott*. 1989;323-359.
- 106)Kusumakumary P, Vats TS, Ravindran A, Rao GH. Malignancies in Down syndrome. *Indian J Oediatr*. 1997;64:873-878.
- 107)Brewster H, Cannon H. Acute lymphatic leukemia: report of a case in an eleventh month mongolian idiot. *New Orleans Med Surg J*. 1930;82:872-873
- 108)Ross JA, Spector LG, Robison LL, Olshan AF. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 43: 1-5.
- 109)Shen JJ, Williams BJ, Zipursky A, etal. Cytogenetic and molecular studies of Down syndrome individuals with leukemia. *Am J Hum Genet*. 1995;56:915-925.
- 110)Fong CT and Brodeur GM. Down's syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics, and mechanism of leukemogenesis. *Cancer Genet Cytogenet*. 1987;28:55-76.
- 111)Mili F, Khoury MJ, Flanders WD, Greenberg RS. Risk of childhood cancer for infants with birth defects. I. A record-linkage study, Atlanta, Georgia, 1968-1988. *Am J Epidemiol*. 1993;137:629-638.
- 112)Mili F, Lynch CF, Khoury MJ, Flanders WD, Edmonds LD. Risk of childhood cancer for infants with birth defects II. A record-linkage study, Iowa, 1983-1989. *Am J Epidemiol*. 1993; 137:639-644.
- 113)Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumors in individuals with Down's syndrome. *The Lancet*. 2000;355:165-1187.

- 114)Finette BA, Rood B, Poseno T, Vacek P, Pueschel S, Homans AC. Atypical background somatic mutant frequencies at the HPRT locus in children and adults with Down's syndrome. *Mutat Res.* 1998;403:35-43.
- 115)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.* 2002:247-265.
- 116)Alberman E, Polani PE, Roberts JA, et al. Parental exposure to X-irradiation and Down's syndrome. *Ann Hum Genet.* 1972;36:195-208.
- 117)Tarín JJ, Brines J, Cano A. a long term effects of delayed parenthood. *Hum Reprod.* 1998;13:2371-2176.
- 118)Breart G. Delayed childbearing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;75:71-73.
- 119)Alderton LE, Spector LG, Blair CK, Roesler M, Olshan AF, Robison LL, Ross JA. Child and maternal household chemical exposure and the risk of acute leukemia in children with Down 's syndrome: A report from the Children's Oncology Group. *Am J Epidemiol.* 2006;164(3):212-221.
- 120)Greaves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1988;2:120-125.
- 121)Greaves MF, Chan LC. Is spontaneous mutation the major 'cause' of childhood acute lymphoblastic leukaemia? *Br J Hematol.* 1986;64:1-13.
- 122)Sakurai M, Swansbury GJ. Fourth international workshop on chromosomes in leukemia 1982: Overview of association between chromosome pattern and cell morphology, age, sex, and race. *Cancer Genet Cytogenet.* 1984;11:265-274.
- 123)Miller RW. Neoplasia and Down syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 1970;171:637-644.
- 124)Okuda T, Cai Z, Yang S, Lenny N, Lyu CJ, van Deursen JM, Harada H, Downing JR. Expression of a knocked-in AML1-ETO leukemia gene inhibits the establishment of normal definitive hematopoiesis and directly generates dysplastic hematopoietic progenitors. *Blood,* 1998;91:3134-3143.

125) Taylor GM. Immunogenetics and the aetiology of childhood leukemia. *Arch Dis Child*. 1994;70:77-71.

126) Barton K, Nucifora G. AML1 haploinsufficiency, gene dosage, and the predisposition to acute leukemia. *Bi Essays*. 2000;22:214-218.

127) Levanon D, Glusman G, Bangsow T, Ben-Asher E, Male DA, Avidan N, et al. Architecture and anatomy on the genomic locus encoding the human leukemia associated transcription factor RUNX1/AML1. *Gene*. 2001;262:23-33.

128) Papas TS, Watson DK, Sacchi N, Fujiwara S, Seth AK, Fisher RJ, et al. ETS family of genes in leukemia and Down syndrome. *Am J Med Genet*. 1990;(Suppl 7):251-261.

129) Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, Watanabe H, Yada T, Park HS, et al. The DNA sequence of human chromosome 21 [The chromosome 21 mapping and sequencing consortium]. *Nature*. 2000;405:311-319.

130) Linet MS. Genetic factors. In: *The Leukemia: epidemiologic aspects*. Oxford University Press, Oxford. 1985:79-122.

131) Boice J, Linet M. Chernobyl, childhood cancer and chromosome 21. *Br Med J*. 1994;309:139-140.

132) Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, Burgio GR. Immunology of Down syndrome: A review. *Am J Med Genet*. 1990;Suppl 7:204-212.

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

134) Kinlen L. Evidence for an infective cause of childhood leukemia. Comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet*. 1988:1323-1327.

135) Greaves MF. *Cancer. The evolutionary legacy*. Oxford University Press, Oxford. 2000.

136) Wilson RD, Davies G, Desilets V, et al. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003;25:959-973.

137)Christensen B, Rosenblatt DS. Effects of folate deficiency on embryonic development. *Baillieres Clin Haematol*. 1995;8:617-637.

138)Nulman I, Atanackovik G, Koren G. Teratogenic drugs and chemicals in humans. In: Koren G, editors. *Maternal Fetal Toxicology: A Clinician's Guide*. New York: Marcel Dekker. 2001.

139)Thompson JR, Gerald PF, Willoughby ML, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case control study. *Lancet*. 2001;358:1935-1940.

140)Shaw AK, Infante-Rivard C, Morrison HI. Use of medication during pregnancy and risk of childhood leukemia (Canada). *Cancer Causes and Control*. 2004;15:931-937.

141)Khera KS. Maternal toxicity of drugs and metabolic disorders – a possible etiologic factor in the intrauterine death and congenital malformation: a critique on human data. *Crit Rev Toxicol*. 1987;7:345-375.

142)Bennett AD. Perinatal substance abuse and the drug-exposed neonate. *Adv Nurse Pract*. 1999;7:32-36.

143)Czeizel AE, Rockenbauer M. Prevention of congenital abnormalities by vitamin A. *Int J Vitam Nutr Res*. 1998;68:219-231.

144)Czeizel AE, Szegal BA, Joffe JM, Racz CJ. The effect of diazepam and promethazine treatment during pregnancy on the somatic development of human offspring. *Neurotoxicol Teratol*. 1999;21:157-167.

145)De Santis M, Straface G, Carducci B, et al. Risk of drug-induced congenital defects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;117:10-19.

146)Das B, Sarkar C, Datta A, Bohra S. A study of drug use during pregnancy in a teaching hospital in western Nepal. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003;12:221-225.

147)Horn E. Iron and folate supplements during pregnancy: supplementing everyone treats those at risk and is cost effective. *Br Med J*. 1988;297:1325-1327.

148)Health Canada. Congenital anomalies in Canada – A perinatal health report. 2002. Ottawa, Minister of Public Works and Government Services Canada.

- 149)Menard MK. Vitamin and mineral supplement prior to and during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24:479-498.
- 150)Rockenbauer M, Olsen J, Czeizel AE, Pedersen L, Sorensen HT. Recall bias in a case control surveillance system on the use of medicine during pregnancy. *Epidemiology.* 2001;12: 461-466.
- 151)Infante C, Schlaepfer L. Las variables socioeconómicas en la investigación en salud pública en México. *Salud Pública Mex.* 1994;36: 364-373.
- 152)Wen W, Shu XO, Potter JD, et al. Parental medication use and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer.* 2002;95:1786-1794.
- 153)Petridou E, Trichopolous D, Kalapothaki V, et al. The risk profile of childhood leukemia in Greece: a nationwide case-control study. *Br J Cancer.* 1997;76:1241-1247.
- 154)Buitendijk S, Bracken MB. Medication in early pregnancy: prevalence of use and relationship to maternal characteristics. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:33-40.
- 155)Fenech M, Ferguson LR. Vitamines/minerals and genomic stability in humans. *Mutat Res.* 2001; 475:1-6.
- 156)Bostick RM, Potter JD, McKenzie DR, et al. Reduced risk of colon cancer with high intake of vitamin E: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res.* 1993;53:4230-4237.
- 157)Roomi MW, House D, Eckert-Maksic M, Tsao CS. Growth suppression of malignant leukemia cell line in vitro by ascorbic acid (vitamin C) and its derivatives. *Cancer Lett.* 1998;122:93-99.
- 158)Ziegler RG. A review of epidemiologic evidence that carotenoides reduce the risk of cancer. *J Nutr.* 1989;119:116-122.
- 159)van Poppel G, van den Berg H. Vitamins and cancer. *Cancer Lett.* 1997;114:195-202.
- 160)Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, et al. Results from an international case-control study of childhood brain tumors: the role of prenatal vitamin supplementation. *Environ Health Perspect.* 1998;106(Suppl):887-892.

161)Kim YI. Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications. *J Nutr Biochem*. 1999;10:66-88.

162)Jensen CD, Block G, Buffler P, Xiaomei Ma, Selvin S, Month S. Maternal dietary risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia (United States). *Cancer Causes Control*. 2004;15:559-570.

163)Rossig L, Hoffmann J, Hugel B, et al. Vitamin C inhibits endothelial cell apoptosis in congestive heart failure. *Circulation*. 2001;104: 2182-2187.

164)Potter DJ. Strategies for Identification and Clinical Evaluation of Promising Chemopreventive Agents. *Oncology. Chemoprevention: Pharmacology or Biology?*

165)Kim YI. Folate and DNA methylation: a mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:511-519.

166)Dockerty JD, Herbison P, Skegg DCG, Elwood M. Vitamin and mineral supplements in pregnancy and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a case-control study. *BMC Public Health. Bio Med Central*. 2007;7:136:1-5.

167)Information on substances, Internet: <http://dceg.cancer.gov/QMOD/>

168)Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud.

Información en Internet: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>

169)Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med*. 1999;341:1509-1519.

170)Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM. Risks of orofacial clefts in children born to women multivitamins containing folic acid periconceptionally. *Lancet*. 1995;346:393-396.

171)Werler MM, Hayes C, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *Am J Epidemiol*. 1999;150:675-682.

172)MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 1991;338:131-137.

173)Olshan AF, Smith JC, Bondy ML, Neglia JP, Pollock BH. Maternal vitamin use and reduce risk of neuroblastoma. *Epidemiology*. 2002; 13:575-580.

174)Michalek AM, Buck GM, Nasca PC, Freedman AN, Baptiste MS, Mahoney MC. Gravid health status, medication use, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol*. 1996;143:996-1001.

175)Bunin GR, Kuijten RR, Buckley JD, Rorke LB, Meadows AT. Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children. *N Engl J Med*. 1993;329:536-541.

176)Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, et al. Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors. *Int J Cancer Suppl*. 1998;11:17-22.

177)Health Canada. Congenital anomalies in Canada – A perinatal health report. 2002. Ottawa, Minister of Public Works and Government Services Canada.

178)Hobbs Ch A, Sherman LS, Ping Yi, Hopkins S, Torfs CP, Hine RJ, Pogribna M, Rozen R, James SJ. Polimorphims in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Hum Genet*. 2000;67:623-630.

179)Jacob RA, Gretz DM, Taylor PC, James SJ, Pogrigny IP, Miller BJ, Henning SM. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women. *J Nutr*. 1998;128:1204-1212.

180)Duthie SJ. Folic acid deficiency and cancer: mechanisms of DNA instability. *Br Med Bull*. 1999;55:578-592.

181)MacGregor JT, Wehr C, Hiatt RA, Peters B, Tucker JD, Langlois RG, Jacob RA, Jensen RH, Yager JW, Shigenaga MK, Frei B, Eynon BP, Ames BN. Spontaneous genetic damage in man: evaluation of interindividual variability, relationship among markers of damage, and influence of nutritional status. *Mutat Res*. 1997;377:125-135.

182)Xu GL, Bestor TH, Burchis D, Hsieh CL, Tommerup N, Bugge M, Hulten M, Qu XY, Russo TT, Veigas-Pequignot E. Chromosome instability and immunodeficiency syndrome caused by mutations in a DNA methyltransferase gene. *Nature*. 1999;402:187-191.

183)James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, Melnyk S, Hine RJ, Gibson Jb, Yi P, Tafoya DL, Swenson DH, Wilson VL, Gaylor DW. Abnormal folate metabolism and mutation in the

methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:495-501.

184)McKinney PA, Cartwright RA, Saiu JM, et al. The Inter-Regional Epidemiological Study of Childhood Cancer (IRESCC): a case control study of aetiological factors in leukemia and lymphoma. *Arch Dis Child.* 1987;62:279-287.

185)Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med.* 1998;338:1128-1137.

186)Uddin S, Choudhry MA. Quercetin, a bioflavonoid, inhibits the DNA synthesis of human leukemia cells. *Biochem Biol Internatl.* 1995;36:545-550.

187)Yong LC Brown CC, Schatzkin A, et al. In take of vitamins E, C and A and risk of lung cancer. The NHANES I epidemiologic follow-up study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 1997;146:231-243.

188)John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J. Vitamin D and breast cancer risk: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8:399-406.

189)Rao M, Liu FS, Dawsey SM, et al. Effects of vitamin/mineral supplementation on the proliferation of esophageal squamous epithelium in Lixian, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994;3:277-279.

190)Chow W, Linet MS, Liff JM, Greenberg RS. Cancers in children. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention.* New York: Oxford University Press. 1996, pp1331-1369.

191)Neglia Jp, Severson, RK, Linet MS. A reply to MF Greaves: toward a testable etiology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1990;4:517-521.

192)Shu XO, Potter JD, Linet MS, Severson RK, Han D, Kersey JH, Neglia JP, Trigg ME, Robison LL. Diagnostic X-Rays and Ultrasound Exposure and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia by Immunophenotype. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention.* 2002;11:177-185.

193)Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol.* 1997;70:130-139.

194) McMahon B, Hutchison GB. Pre-natal X-ray and childhood cancer. A review. *Acta Int Contre Cancer*. 1964;20:1172-1174.

195) Monson RR, and McMahon B. Pre-natal X-ray exposure and cancer in children IN: JD Boice Jr, and JF Fraumeni Jr. Radiation Carcinogenesis: *Epidemiology and Biological Significance*. New York: Raven Press. 1984, pp97-105.

196) McLoone P, Ellaway A. Postcodes don't indicate individuals' social class. *Br Med J*. 1999;319:1003.

197) Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Hall P, Ekobom A. Prenatal ultrasound examinations and risk of childhood leukaemia: case-control study. *B Med J*. 2000; 320:282-283.

198) Cartwright RA, McKinney PA, Hopton PA, Birch JM, Harley JM, Mann JR, et al. Ultrasound examinations in pregnancy and childhood cancer. *Lancet*. 1984;ii:999-1000.

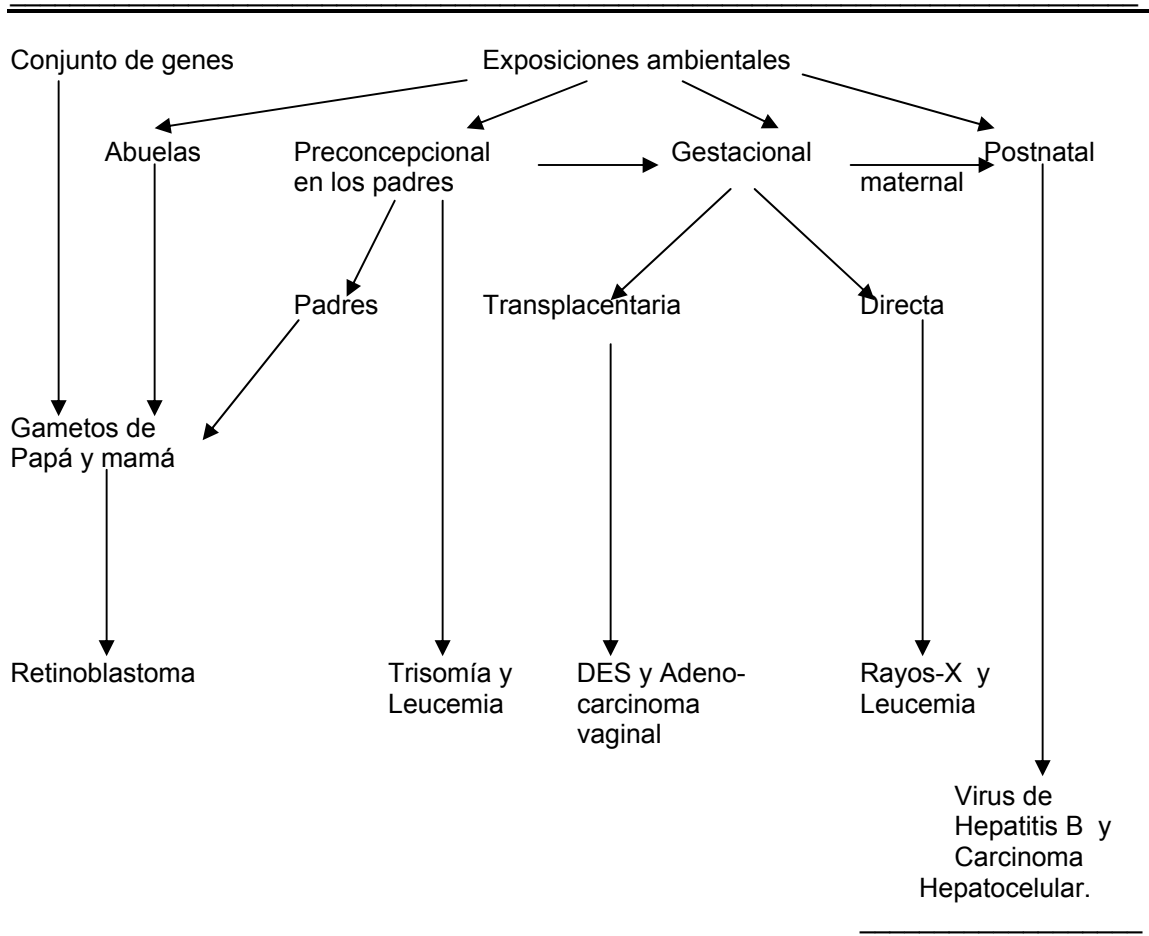
199) Pérez Saldívar ML, Ortega Alvarez MC, Fajardo Gutiérrez A, Bernáldez Ríos R, del Campo Martínez M de L, Medina Sansón A, Palomo Coli MA, Paredes Aguilera R, Martínez Avalos A, Borja Aburto VH, Rodríguez Rivera M de J, Vargas García VM, Zarco Contreras J, Flores Lujano J, Mejía Aranguré JM. Father's occupational exposure to carcinogenic agents and childhood acute leukemia: A new methods to assess exposure (a case-control study). *Biomedical Central Cancer*. *B M Cancer*. 2008. 14;8:7

200) Kim YI, Pogribny IP, Basnakian AG, et al. Folate deficiency in rats induces DNA strand breaks and hypomethylation within p53 the tumor suppressor gene. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:46-52.

201) Kwan Marilyn L, Metayer C, Vonda Crouse, Buffler PA. Maternal infections and drug/medication use during the period surrounding pregnancy and risk of childhood leukaemia among offspring. *Am J Epidemiol*. 2006: p1-9.

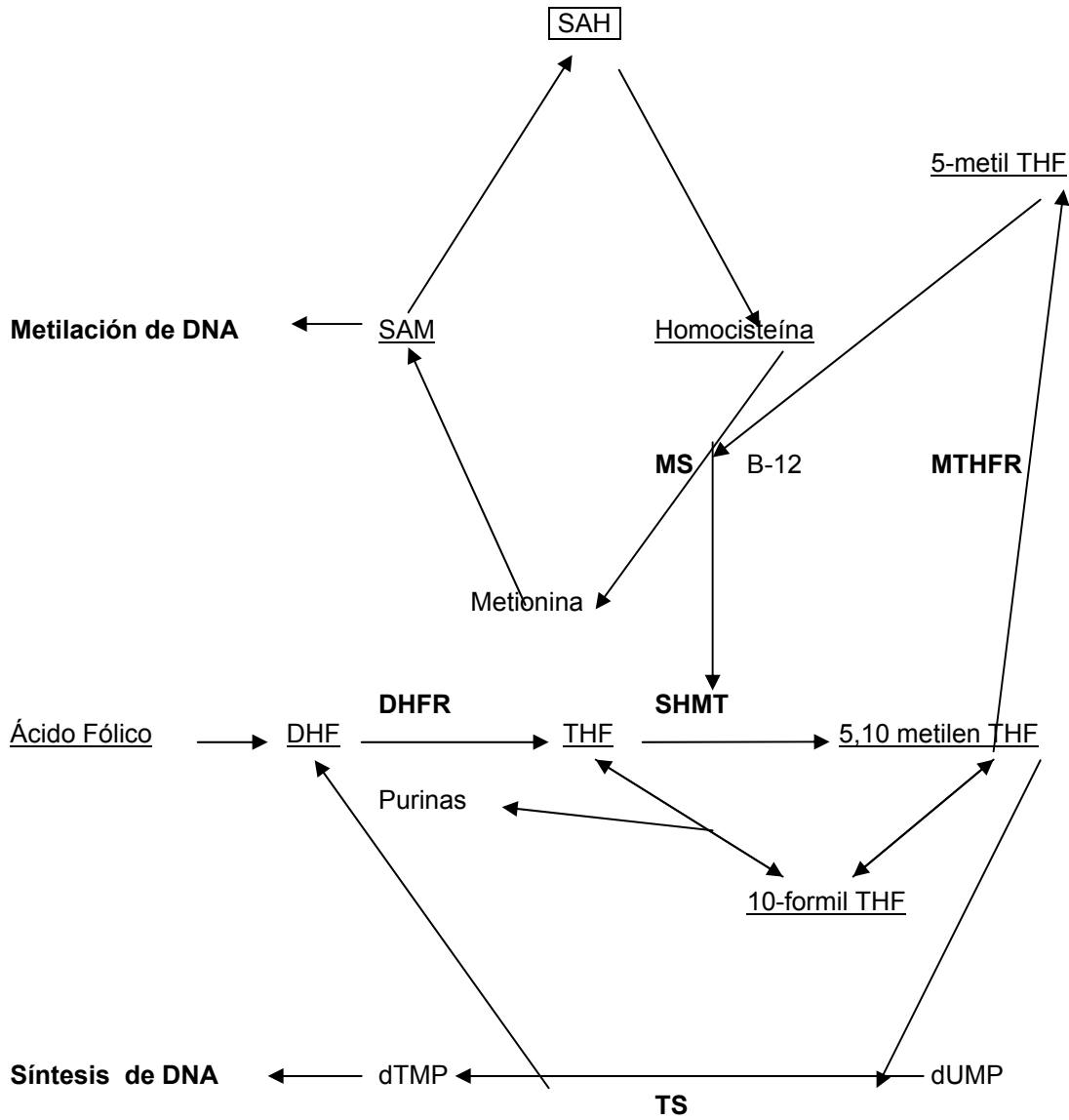
202) Fenech M, Ferguson LR. Vitamines/minerals and genomic stability in humans. *Mutat Res*. 2001; 475;1-6.

POSIBLES RUTAS DE EXPOSICIÓN PARA LA ETIOLOGÍA DEL CÁNCER.



J Lighthfoot, E Roman / Toxicology and Applied Pharmacology, 2004.

PANORAMA DE LA RUTA METABÓLICA HUMANA DEL FOLATO

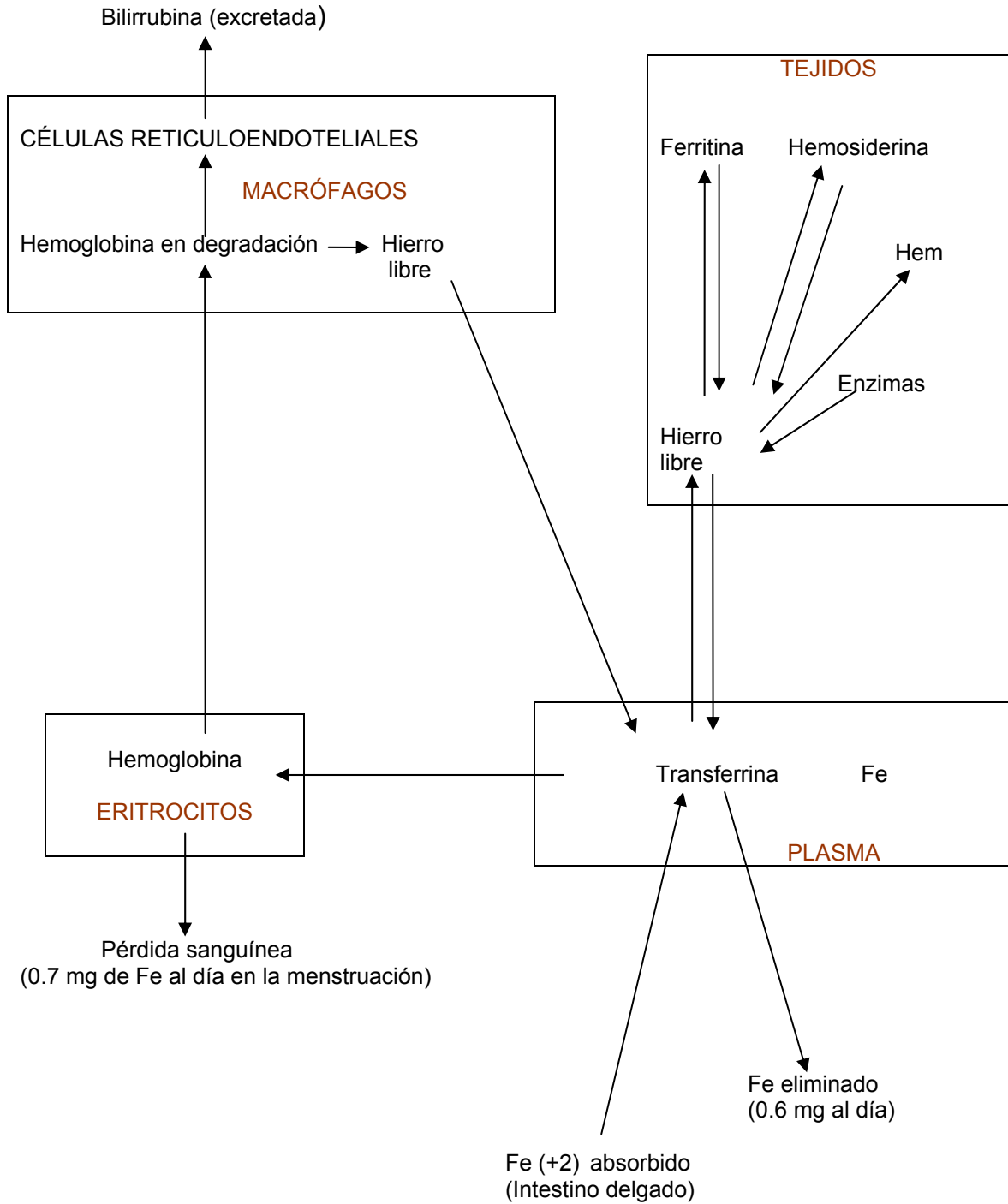


T. J. Lightfoot, E. Roman / Toxicology and Applied Pharmacology, 2004.

SAM – adenosinmetionina
 DHF – dihidrofolato
 SHMT – serinahidroximetiltransferasa
 DHFR – dihidrofolatoreductasa
 dTMP – deoxitimidinamonofosfato

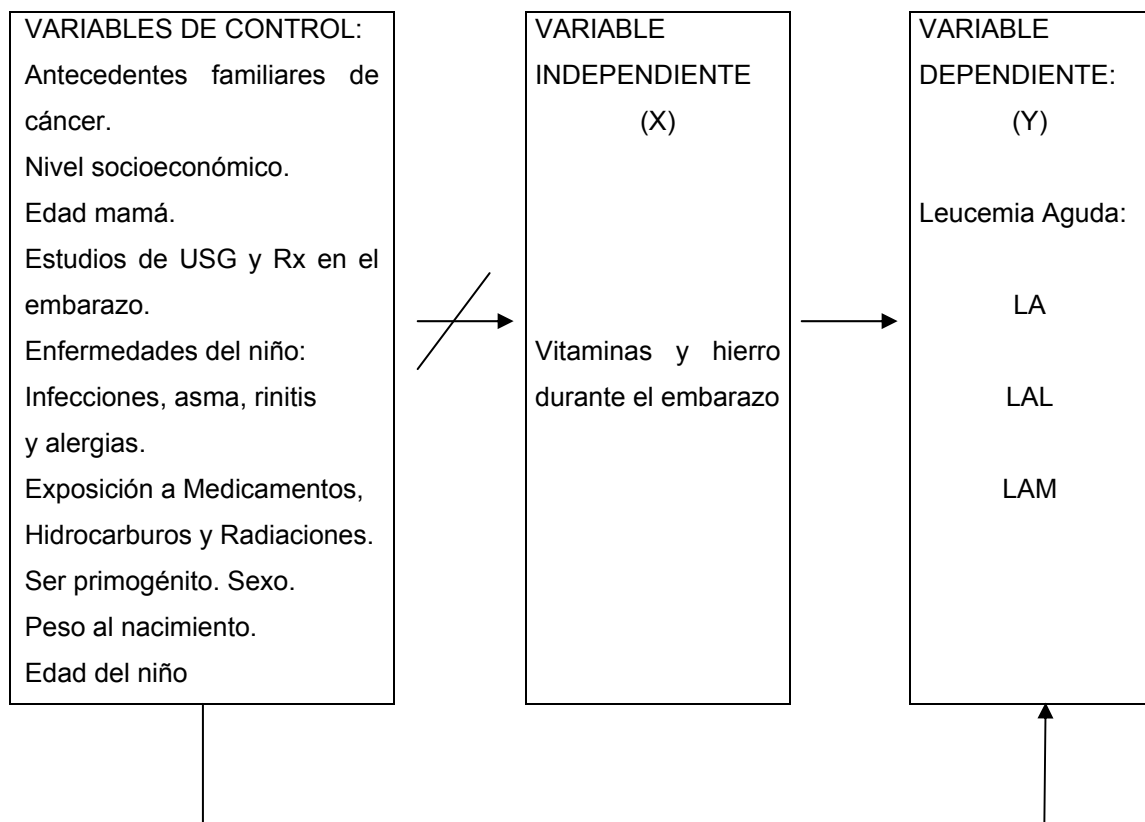
SAH – S-adenosilhomocisteína
 THF – tetrahidrofolato
 SHM – serinahidroximetil
 MS – metioninasintetaza
 dUMP – deoxiuridinamonofosfato

TRANSPORTE Y METABOLISMO DEL HIERRO



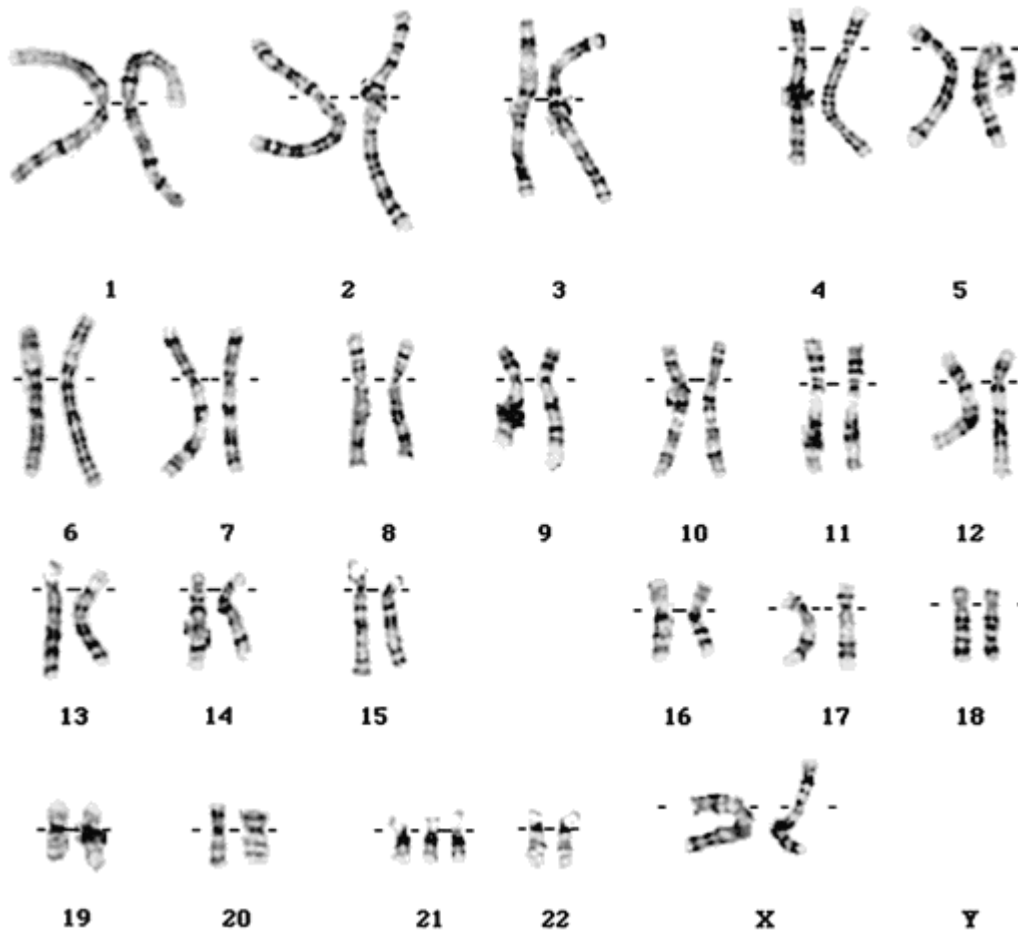
*Tratado de Fisiología Médica, Arthur Guyton,
Editorial Interamericana Mc Graw-Hill
7° Edición, 1989*

MODELO CONCEPTUAL DE
INTERACCIÓN DE LAS TRES VARIABLES DE ESTUDIO.



Apéndice 5

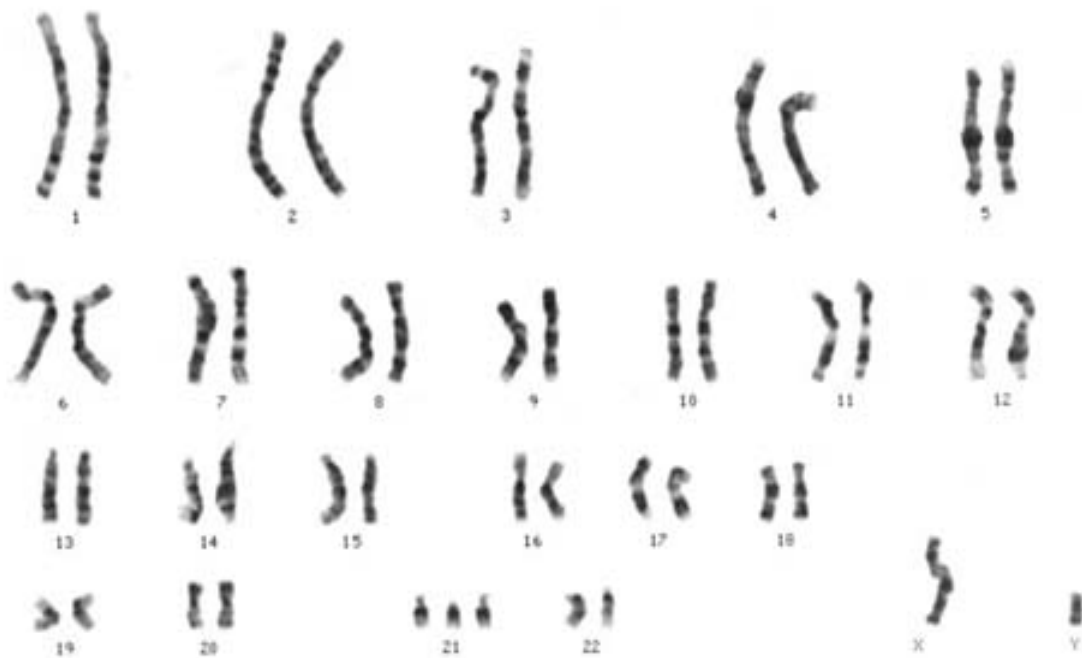
CARIOTIPO HUMANO PARA SINDROME DE DOWN (TRISOMÍA 21)



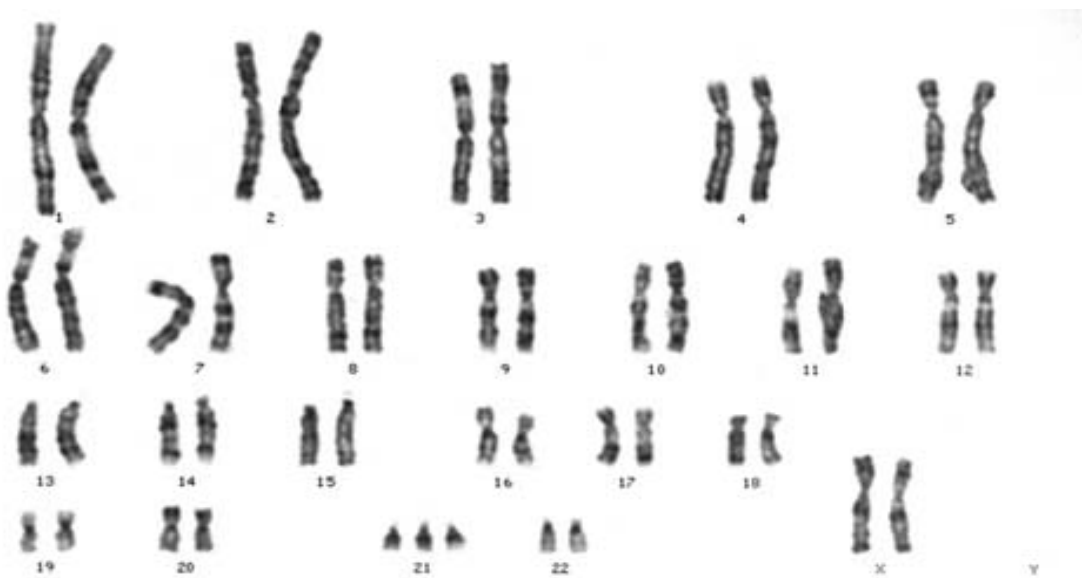
Este cariotipo es un ejemplo del *Síndrome de Down*, la anomalía numérica más frecuente en recién nacidos. Se caracteriza por un cromosoma 21 extra y el cariotipo se escribe así: **47,XX,+21**. La clave de la descripción de cariotipo es:

- **47**: el número total de cromosomas (46 es lo normal).
- **XX**: los cromosomas sexuales (femeninos).
- **+21**: indica que el cromosoma extra es un 21.

Sexo: Niño con síndrome de Down



Sexo: Niña con síndrome de Down



INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

		<p align="center">INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL ENCUESTA SOBRE EL CONSUMO MATERNO DE SUPLEMENTOS VITAMINICOS Y HIERRO DURANTE EL EMBARAZO</p>	
<p>OBJETIVO: Identificar la relación entre el consumo materno de vitaminas y hierro durante el embarazo y leucemia aguda en niños con síndrome de Down, midiendo la frecuencia de consumo en este período.</p>			
Fecha: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ Día Mes Año		Grupo: _ _ _ _ _	
Folio: _ _ _ _			
FICHA DE IDENTIFICACIÓN GENERAL			
Nombre del niño (a): _____			
Nombre (s)		Apellido Paterno	Apellido Materno
Nombre del padre: _____			Edad papá (actual). _ _ años.
Nombre (s)		Apellido paterno	Apellido materno
Nombre de la madre: _____			Edad mamá (actual). _ _ años.
Nombre (es)		Apellido Paterno	Apellido Materno
Dirección: _____			
Calle y número		Colonia	Delegación ó Municipio
Teléfono: Particular: _____ Trabajo: _____ Familiar: _____			
CUESTIONARIO DEL NIÑO.			
ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS.			
8	Sexo del niño: 1) Masculino 2) Femenino		_ _
9	Edad del niño		_ _ años
10	Fecha de nacimiento del niño		_ _ _ _ _ _ _ _ _ Día Mes Año
11	¿El niño asiste a una escuela de Educación Especial? 1) sí 2) no		_ _
12	¿Cuál es el nombre de la escuela?		
13	¿Cuál es la dirección de la escuela?		
14	¿El niño fue alimentado al seno materno? 1) sí 2) no		_ _
15	¿Por cuántos meses?		_ _
16	¿Cuánto pesó el niño cuando nació? (en gramos)		_ _

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS DEL NIÑO						
17	¿Cuántas veces al año su hijo se enferma de gripas o catarros?				__ veces	
	¿Qué medicamentos le dio para la gripa?					
18	¿Cuántas veces al año su hijo se enferma del estómago?				__ veces	
	¿Qué medicamentos le dio para el estómago?					
19	¿Cuántas veces al año su hijo se enferma de las anginas?				__ veces	
	¿Qué medicamentos le dio para las anginas?					
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 o infección alérgica presentó el niño?: a) rinitis alérgica b) asma bronquial c) alergia en la piel d) enfermedad alérgica (especifique) ¿Cuál?				__	
	¿Qué medicamentos le dio?					
23	¿Durante el primer año de vida su hijo padeció alguna otra enfermedad? 1) sí 2) no 3) no recuerdo				__	
24	Especifique la enfermedad que padeció, edad al enfermar y si fue hospitalizado					
	<i>Enfermedad</i>	<i>Edad en meses</i>	<i>Hospitalizado por esa enfermedad: 1) sí 2) no</i>	<i>Tiempo de hospitalización (días)</i>	<i>Medicamentos que tomó.</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, edad al enfermar y si fue hospitalizado					
	<i>Infección</i>	<i>Edad</i>	<i>Hospitalizado por esa enfermedad 1) sí 2) no</i>	<i>Tiempo de hospitalización (días)</i>	<i>Medicamentos que tomó</i>	
27	¿Su hijo presentó alguna de las siguientes infecciones?					
	<i>Nombre</i>	<i>1) sí 2) no</i>	<i>Edad</i>	<i>Nombre</i>	<i>1) sí 2) no</i>	<i>Edad</i>
	Bronquitis			Influenza		
	Bronquiolitis			Laringitis		
	Bronconeumonía			Faringoamigdalitis		
	Neumonía			Otra		
	<i>Medicamentos que tomó</i>					
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 al enfermar y si fue hospitalizado:				
	<i>Enfermedad y/o Infección</i>	<i>Edad</i>	<i>Hospitalizado x esa enfermedad</i> 1) si 2) no	<i>Tiempo de hospitalización (días)</i>	
Medicamentos que tomó;					
30	¿El niño ha presentado alguna de estas enfermedades?				
	<i>Nombre</i>	<i>1) sí 2) no</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>Nombre</i>	<i>1) sí 2) no</i>
	Sarampión			Hepatitis	
	Varicela			Rubéola	
	Tos ferina			Ninguna	
	Paperas			Otra ¿Cuál?	
MEDICAMENTOS					
¿En alguna ocasión ha tomado alguno o varios de los siguientes medicamentos? (en caso de ser un niño con leucemia, si lo tomó antes del diagnóstico): a) cloranfenicol, b) fenilbutazona, c) azatriopina o inmutan, d) metronidazol, e) hierro, f) vitaminas (cual), g) antiepilépticos (cual), h) antineoplásicos, i) otro, j) ninguno.					
	<i>Medicamento</i>	<i>Edad en que lo tomó</i>		<i>Indicación por el cual lo tomó</i>	
31					
32					
33					
34					
ESTUDIOS DE GABINETE DEL NIÑO					
¿Al niño le han tomado: a) Radiografías, b) Ultrasonidos, c) Tomografías, d) Resonancia magnética, e) Radiografías con medio de contraste, f) Ninguno (En caso de ser un niño con leucemia, mencionar los que son antes del diagnóstico).					
	<i>Estudio</i>	<i>Edad de toma</i>	<i># de placas</i>	<i>Motivo por cual se realizó</i>	<i>Sitio del cuerpo</i>
35					
36					
37					

SIGNOS Y SÍNTOMAS (sólo para casos de leucemia)																							
38	¿Cuándo le diagnosticaron al niño la leucemia aguda?										<table border="1"> <tr> <td>_ _ </td> <td>_ _ </td> <td>_ _ </td> <td>_ _ </td> <td>_ _ </td> <td>_ _ </td> </tr> <tr> <td colspan="2">Día</td> <td colspan="2">Mes</td> <td colspan="2">Año</td> </tr> </table>	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	Día		Mes		Año	
_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _																		
Día		Mes		Año																			
39	¿Qué síntomas presentó el niño y cuánto tiempo antes del Dx? 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. <table border="1"> <tr> <td>_ _ </td> <td>_ _ </td> </tr> </table> Signos –Síntomas <table border="1"> <tr> <td>_ _ </td> <td>_ _ </td> </tr> </table>	_ _	_ _	_ _	_ _								
_ _	_ _																						
_ _	_ _																						
ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES DEL NIÑO																							
40	¿El niño tiene algún familiar que haya presentado algún tipo de cáncer? 1) sí 2) no										<table border="1"> <tr> <td>_ _ </td> </tr> </table>	_ _											
_ _																							
41	¿Quiénes presentaron cáncer?																						
	<i>Parentesco</i>					<i>Tipo de cáncer</i>																	
EXPOSICIÓN DEL NIÑO EN EL HOGAR																							
42	¿En el hogar el niño estuvo expuesto a alguna sustancia?																						
Sustancias	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10													
<i>Contacto con su piel</i>																							
<i>La tragó</i>																							
<i>Irritación en la piel</i>																							
<i>Irritación de ojos</i>																							
<i>Mareo o sueño</i>																							
<i>Tiempo/contacto (hr, días, semanas)</i>																							
CUESTIONARIO DE LA MAMÁ: ANTECEDENTES PERSONALES																							
43	Edad										<table border="1"> <tr> <td>_ _ </td> <td>_ _ </td> <td>años,</td> <td>_ _ </td> <td>_ _ </td> <td>meses</td> </tr> </table>	_ _	_ _	años,	_ _	_ _	meses						
_ _	_ _	años,	_ _	_ _	meses																		
44	Fecha de nacimiento					<table border="1"> <tr> <td>_ _ </td> <td>_ _ </td> <td>años,</td> <td>_ _ </td> <td>_ _ </td> <td>meses,</td> <td>_ _ </td> <td>_ _ </td> <td>días</td> </tr> </table>						_ _	_ _	años,	_ _	_ _	meses,	_ _	_ _	días			
_ _	_ _	años,	_ _	_ _	meses,	_ _	_ _	días															
45	Lugar de nacimiento					Estado																	
46	¿Qué edad tenía cuando se embarazó de (nombre del niño)?										<table border="1"> <tr> <td>_ _ </td> <td>_ _ </td> <td>años</td> </tr> </table>	_ _	_ _	años									
_ _	_ _	años																					
47	Grado de escolaridad: _____										<table border="1"> <tr> <td>_ _ </td> <td>_ _ </td> <td>años</td> </tr> </table>	_ _	_ _	años									
_ _	_ _	años																					
ADICIONES DE LA MAMÁ																							
48	¿Alguna vez ha consumido drogas? 1) sí 2) no										<table border="1"> <tr> <td>_ _ </td> </tr> </table>	_ _											
_ _																							
49	¿A qué edad comenzó a consumir drogas?										<table border="1"> <tr> <td>_ _ </td> <td>_ _ </td> <td>años</td> </tr> </table>	_ _	_ _	años									
_ _	_ _	años																					
ADICIONES DE LA MAMÁ DURANTE EL EMBARAZO																							
50	¿Durante el embarazo de su hijo usted consumió drogas? 1) sí 2) no										<table border="1"> <tr> <td>_ _ </td> </tr> </table>	_ _											
_ _																							
51	¿Qué tipo de droga consumía y con qué frecuencia?																						

Apéndice 7

LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD HA TENIDO A BIEN EXPEDIR EL SIGUIENTE REGLAMENTO:

TITULO PRIMERO: Disposiciones Generales.

CAPITULO ÚNICO: Artículos 1° al 12

TÍTULO SEGUNDO: *De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos.*

CAPÍTULO I. *Disposiciones comunes: Artículos 13 al 27*

CAPÍTULO II. De la investigación en comunidades.

CAPÍTULO III. De la investigación en menores de edad o incapaces: Artículos 34 al 39.

CAPÍTULO IV. De la investigación en mujeres en edad fértil, embarazadas, durante el trabajo parto, puerperio, lactancia y recién nacidos; de la utilización de embriones, óvulos y fetos y de la fertilización asistida: Artículos 40 al 56.

CAPÍTULO V. De la investigación en grupos subordinados: Artículos 57 al 60.

TÍTULO TERCERO: De la investigación en nuevos recursos profilácticos, de diagnósticos, terapéuticos y de rehabilitación.

CAPÍTULO I. Disposiciones Comunes: Artículos 61 al 64.

CAPÍTULO II. De la investigación farmacológica: Artículos 65 al 71.

CAPÍTULO III. De la investigación de otros nuevos recursos: Artículos 72 al 74

TÍTULO IV: De la bioseguridad de las investigaciones.

CAPÍTULO I. De la investigación con microorganismos patógenos o material biológico que pueda contenerlos: Artículos 75 al 84.

CAPÍTULO II. De la investigación que implique construcción y manejo de ácidos nucleicos recombinantes: Artículos 85 al 88.

CAPÍTULO III. De la investigación con isótopos radiactivos y dispositivos y generadores de radiaciones ionizantes y electromagnéticas: Artículos del 89 al 97.

TÍTULO V: De las comisiones internas en las instituciones de salud.

CAPÍTULO ÚNICO: Artículos 98 al 112.

TÍTULO SEXTO: De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud.

CAPÍTULO ÚNICO: Artículos 113 al 120.

TÍTULO SÉPTIMO: De la investigación que incluya a la utilización de animales de experimentación. CAPÍTULO ÚNICO: Artículos 121 al 126.

TÍTULO OCTAVO: De las medidas de seguridad.
CAPÍTULO ÚNICO: Artículos 127 al 128.

TÍTULO NOVENO: Del seguimiento y observancia.
CAPÍTULO ÚNICO: Artículos 129 al 132.

Del cual destacan los aspectos éticos relativos al trabajo de investigación de este estudio, el Título Segundo y su Capítulo correspondiente:

TITULO SEGUNDO

De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos.

CAPÍTULO I

Disposiciones Comunes

Artículo 13. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 14. La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases.

Fracción V. Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este reglamento señala.

Fracción VI. Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el *Artículo 114* de este reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes, y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.

Artículo 15. Cuando el diseño experimental de una investigación que se realice en seres humanos incluya varios grupos, se utilizarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes en cada grupo y deberán tomarse las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

Artículo 16. En las investigaciones con seres humanos, se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y este lo autorice.

Artículo 17. Se considera como riesgo de investigación a la Probabilidad de que el sujeto de investigación, sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efecto de este reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

Fracción I. Investigación sin riesgo. Son estudios que emplean métodos y técnicas de investigación documental retrospectivos, y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traen aspectos sensitivos de su conducta.

Artículo 20. Se entiende por consentimiento informado, el acuerdo por escrito mediante el cual, el sujeto de investigación o en su caso, su representante legal, autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

Artículo 21. Para que el conocimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal, deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla, por lo menos sobre los siguientes aspectos, en sus fracciones: I, II, VI, VII, y VIII.

I. La justificación y los objetivos de la investigación.

II. Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales.

VI. La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta, y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto.

VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento, y dejar de participar en el estudio sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento.

VIII. La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (168).

Apéndice 8

GRÁFICA QUE MUESTRA EL PICO DE INCIDENCIA DE EDAD PARA LAL EN NIÑOS Y NIÑAS.

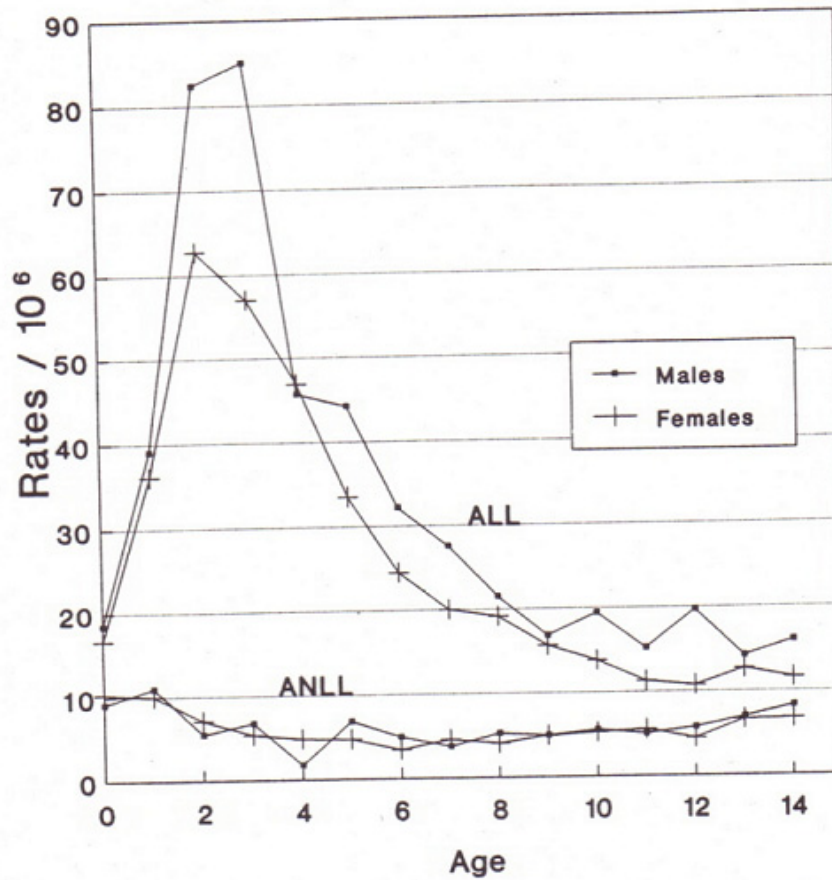


FIGURE 1. Annual incidence of leukemia by age, sex, and cell type, Great Britain, 1969-1983. Data are from Draper (1). (ALL, acute lymphoblastic leukemia; ANLL, acute non-lymphocytic leukemia).