

## Lactancia materna exclusiva como factor protector de la leucemia linfoblástica aguda

### Exclusive breastfeeding as a protective factor of acute lymphoblastic leukemia

María M. Saravia-Bartra<sup>a</sup>, Pedro Cazorla<sup>b</sup>, Felipe L. Ignacio-Cconchoy<sup>c,d</sup>, Patrick Cazorla-Saravia<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Carrera de Medicina, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú

<sup>b</sup>Servicio de Pediatría, Hospital II-Angamos-EsSalud. Lima, Perú

<sup>c</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Lima, Perú

<sup>d</sup>Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Vicerrectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú

<sup>e</sup>Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia

Recibido: 4 de junio de 2020; Aceptado: 13 de septiembre de 2020

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Se sabe que la lactancia materna reduce el riesgo de desarrollar la leucemia linfoblástica aguda en niños y adolescentes, por lo cual resulta de la mayor importancia validar esta experiencia a nivel local país.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este artículo confirma los efectos protectores de la lactancia materna y la educación secundaria completa de la madre sobre la leucemia linfoblástica aguda en menores de 0 a 13 años, este último constituyendo un segundo hallazgo en la literatura.

#### Resumen

La leucemia linfoblástica aguda representa más del 30% de todos los tipos de cáncer en niños entre 0 y 9 años a nivel global. En el Perú, no se ha evaluado si la lactancia materna exclusiva es un factor protector para la leucemia linfoblástica. **Objetivo:** Identificar los factores protectores y de riesgo asociados a la leucemia linfoblástica aguda en niños y adolescentes entre 0 y 13 años en un hospital nacional, Lima, Perú. **Pacientes y Método:** Estudio observacional, analítico, diseño caso-control. Se evaluaron 112 casos con diagnóstico de leucemia linfoblástica y 229 controles. Los datos fueron recogidos por entrevistas a las madres de ambos grupos. Se estimó la magnitud de la asociación entre la leucemia y la lactancia exclusiva mediante el odds ratio (OR) y regresión logística multivariada en Stata v 12. **Resultados:** El 50,9% (57/112) de los casos y el 51,5% (118/229) de los controles fueron del género masculino. La media de edad entre los casos fue  $6,7 \pm 3,2$  años y entre los controles  $5,7 \pm 3,5$  años. La media de edad de la madre entre los casos fue  $35,9 \pm 6,5$  y entre los controles fue  $34,1 \pm 7,1$  años. La lactancia materna exclusiva se asocia a menor riesgo de leucemia en un 44% respecto a aquellos que no tuvieron, OR 0,56,  $p = 0,017$ , IC 95% (0,35-0,90). La educación secundaria completa se asocia a menor riesgo de leucemia en un 62%, OR 0,38 IC 95% (0,15-0,61). **Conclusiones:** La lactancia materna exclusiva y la educación secundaria completa de la madre son factores asociados a menor riesgo de leucemia linfoblástica aguda en niños y en adolescentes.

#### Palabras clave:

Leucemia-Linfoma  
Linfoblástico de Células  
Precursoras;  
Factores de Riesgo;  
Estudios de Casos y  
Controles;  
Lactancia Materna;  
Niño;  
Perú

Correspondencia:  
María M. Saravia-Bartra  
msaraviab@yahoo.com

## Abstract

Globally, Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), represents more than 30% of all types of cancers in children aged between 0 and 9 years. In Peru, it has not been evaluated whether exclusive breastfeeding (EB) is a protective factor for ALL. **Objective:** To identify the protective and risk factors associated with acute lymphoblastic leukemia in children aged between 0 and 13 years in a national hospital in Lima, Peru. **Patients and Method:** Observational, analytical study, case-control design. 112 cases diagnosed with ALL and 229 controls were evaluated. The data were collected by interviews with the mothers of both groups. The magnitude of the association between ALL and EB was estimated using the odds ratio (OR) and multivariate logistic regression in Stata v 12. **Results:** 50.9% (57/112) of the cases and 51.5% (118/229) of the controls were male. The mean age of the cases was  $6.7 \pm 3.2$  years and of the controls  $5.7 \pm 3.5$  years. The mean age of the mothers of the cases was  $35.9 \pm 6.5$  and of the controls was  $34.1 \pm 7.1$  years. EB reduces the risk of ALL by 44% compared with those who did not receive it, OR 0.56,  $p = 0.017$ , 95% CI (0.35-0.90). Complete secondary education reduces the risk of ALL by 62%, OR 0.38 CI 95% (0.15-0.61). **Conclusions:** Exclusive breastfeeding and the mother's complete secondary education are protective factors for the development of ALL in children and adolescents.

## Keywords:

Precursor Cell  
Lymphoblastic  
Leukemia-Lymphoma;  
Risk Factors;  
Case-Control Studies;  
Breastfeeding;  
Child;  
Peru

## Introducción

El cáncer infantil es la mayor causa de muertes en niños en el mundo<sup>1</sup>, se estima que se reportan anualmente 385.509 casos nuevos entre 0-19 años<sup>2</sup>. En este grupo, la leucemia es uno de los cánceres más frecuentes, que representa más del 30%, entre 0 a 9 años<sup>2</sup>. América del Sur reporta una incidencia específica de 49,8 casos nuevos de leucemia por año en el grupo entre 0 a 19 años<sup>2</sup>.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA), es un grupo de neoplasias malignas que se originan a partir de células linfoides hematopoyéticas inmaduras, alteran las funciones de la médula ósea ocasionando una falla de la función medular<sup>3,4</sup>. Los pacientes presentan un clon leucémico que pueden ser de tipo de las células B o T, por el inmunofenotipo y una amplia gama de alteraciones genéticas<sup>3</sup>.

El manejo y tratamiento de la LLA requiere tipificar la neoplasia, para ello, se han establecido 8 variedades morfológicas de acuerdo al hallazgo de los blastos en el hemograma, además, considera estudios citotóxicos, inmunofenotipos, citogenéticos y de biología molecular<sup>4</sup>.

La incidencia de LLA en los menores de origen hispano es más alta (40,9 casos nuevos por cada millón de menores) comparado con los blancos (35,6 casos por millón) y los afroamericanos (14,8 casos por millón); asimismo, los niños tienen mayor riesgo que las niñas<sup>5</sup>. A pesar que la tasa de curación de la LLA en menores se acerca al 100%<sup>5</sup>, la mortalidad es mayor en países pobres o en vías de desarrollo, principalmente, debido a la baja accesibilidad a los servicios de salud, retardo en el diagnóstico, barreras económicas para el tratamiento o el no contar con un seguro de salud<sup>6</sup>.

En el Perú, entre 2006 y 2011, de 3801 casos de cáncer en menores de 15 años, 44,2% son de la stirpe hematopoyética, con un predominio en niños<sup>7</sup>. Entre el 2004 y el 2005, en Lima Metropolitana se reportaron 635 casos en menores de 14 años, que representa el 2,1% del total de casos reportados y el 35,2% son leucemias con una tasa de incidencia más alta en niños<sup>8</sup>. La incidencia de LLA en el Perú en menores de 14 años es de 270 a 360 casos nuevos por año<sup>9</sup> y la supervivencia global en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, a cinco años en 348 menores fue 32,5% con una mediana de seguimiento de 27,5 meses y un rango intercuartil de 25-45 meses<sup>10</sup>.

Entre los factores de riesgo ambiental están la exposición a la radiación ionizante, pinturas, solventes, el hábito de fumar, entre otros<sup>5,11</sup>, pero éstos explican un número pequeño de casos<sup>5</sup>. Por ello, se han conducido estudios orientados a identificar factores protectores como la suplementación de hierro o ácido fólico, vitaminas, y el consumo de otros productos por las madres durante la gestación<sup>9-12</sup>. Asimismo, la lactancia materna durante 6 meses o más reduce entre un 10% a 21% el riesgo de desarrollar la leucemia en niños<sup>9,13</sup>.

La leche materna contiene todos los nutrientes que un infante necesita durante los primeros 6 meses de vida, también contiene factores bioactivos que incrementa la respuesta del sistema inmune inmaduro del bebé y protege contra diferentes infecciones<sup>14</sup>.

La lactancia materna es un factor protector entre 0 a 17 años para desarrollar tanto LLA como leucemia mieloblástica aguda (LMA)<sup>13,15,16</sup>, en menores de 2 años<sup>17</sup> y en otros tipos de cáncer<sup>18</sup>; sin embargo, también hay reportes que no encuentran asociación con un menor riesgo<sup>19</sup>. El efecto protector sería mayor si

la lactancia materna es por 7 a 9 meses. En cambio, la edad materna, el fumar durante el embarazo, entre otros, pueden aumentar el riesgo de leucemia infantil<sup>20</sup>. Tanto la lactancia materna de larga y corta duración serían protectores de LLA y LMA<sup>21</sup>.

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto protector de la lactancia materna exclusiva sobre el riesgo de leucemia linfoblástica aguda en menores de 14 años en un hospital nacional de Lima, Perú.

## Pacientes y Método

### Diseño del estudio

Estudio de caso y control con una relación de caso control de 1:2. Se utilizó este diseño porque la LLA es un evento poco frecuente y es una enfermedad de larga duración o latencia que permite evaluar varios factores de riesgo para una misma enfermedad<sup>22-23</sup>.

Se consideró como caso al menor con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda por mielograma del aspirado de médula ósea (porcentaje de blastos  $\geq 25\%$  en la médula ósea), además, en los casos con abundante proliferación fue corroborado por biopsia. Se definió como control a menores sin historia de cáncer que tenían otro diagnóstico y, que acudieron por otra causa en forma ambulatoria al Servicio de Emergencias Pediátricas del mismo hospital donde se identificaron los casos.

### Población, muestra, selección muestral y criterios de selección

Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, edad entre 0 y 13 años, atendidos durante el 2015 en el consultorio de Quimioterapia Infantil Ambulatoria y en el Servicio de Emergencias Pediátricas del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, Perú.

Se enrolaron por criterio de conveniencia una muestra de 339 participantes, de ellos, 112 fueron casos y 225 fueron controles. Se incluyeron en forma consecutiva los casos incidentes o prevalentes de LLA (0 a menores de 14 años), que acudieron al consultorio de Quimioterapia Infantil Ambulatoria del hospital durante el 2015. Se excluyeron a los hospitalizados por cáncer o malformación congénita y a los menores cuyas madres no completaron la encuesta debido al estado de ansiedad por el diagnóstico del paciente y a las madres adoptivas.

Los controles, también tenían entre 0 y 13 años y fueron seleccionados el mismo día en que fueron seleccionados los casos, entre los atendidos por consulta externa en el Servicio de Emergencias Pediátricas del hospital. No debían tener historia de cáncer, ni de síndrome de Down.

### Variables

La variable dependiente fue la leucemia linfoblástica aguda y las variables independientes fueron el antecedente de lactancia materna exclusiva (LME), la edad del menor en su última atención, el género, edad de la madre al momento de la última atención de su hijo, edad de la madre en el momento del parto del hijo enrolado en el estudio, grado de instrucción de la madre, departamento de procedencia y el antecedente de sufrir un evento vital o traumático negativo (trauma psicológico de la madre durante la gestación). Se definió como LME cuando el menor se alimentó únicamente de la leche materna durante sus primeros 6 meses de vida.

### Procedimientos de la recolección de datos

La recolección de datos se realizó mediante un cuestionario que fue validado para evaluar su pertinencia por nueve expertos (en lactancia materna y otros expertos en leucemia). El cuestionario fue aplicado por la autora principal (MMSB) a la madre del niño y adolescentes menores de 14 años, con leucemia (caso) en el Consultorio Externo de Quimioterapia Infantil y a la madre del menor sin LLA (control) en los Servicios de Emergencias Pediátricas del hospital previa aplicación del consentimiento informado.

### Análisis de datos

Las variables fueron codificadas e ingresadas a una base de datos en MS Excel 2007, y el análisis se realizó con el software STATA versión v 12, previamente, se realizó el control de calidad. Para las variables categóricas se realizó el análisis descriptivo de frecuencias absolutas y relativas y para las variables numéricas se realizó un análisis de medidas de tendencia central, dispersión y medidas de resumen.

La normalidad de la edad de la madre al momento del parto y de la edad del menor, se evaluó mediante el test de Shapiro-Wilks y la homogeneidad de varianzas por la prueba de Levene.

Para identificar las variables asociadas, primero se realizó un análisis bivariado calculando los Odds Ratio crudos (ORc) al 95% de intervalo de confianza. Para las variables categóricas se utilizó el Chi cuadrado y se consideró como estadísticamente significativo cuando el p valor fue menor a 0,05. Para el análisis de regresión logística multivariado se utilizó un nivel de confianza al 95%, se calcularon tanto los coeficientes y los ORa (ajustados).

### Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú. A las madres de todos los participantes enrolados en este estudio, se explicó el objetivo del

estudio y se les solicitó su participación. A las madres que aceptaron se les hizo firmar el consentimiento. Además, se respetaron las consideraciones éticas de la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

## Resultados

Se incluyeron 341 menores entre 0,3 hasta 13 años en el estudio: 112 casos (con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda-LLA) y 229 controles sin LLA. Las características de los casos y los controles se muestran en la tabla 1.

En el análisis bivariado, se muestran los resultados del Odds Ratio crudos (ORc) (tabla 2). Las variables que no se asociaron como factores de riesgo fueron la edad de los niños y adolescentes y la edad de la madre. Por cada año de incremento de la edad en el menor, el riesgo de tener la enfermedad aumenta en 1,09 veces ( $p = 0,10$ ). Además, por cada año de incremento de la edad de la madre, el riesgo que el menor tenga LLA

aumenta en 1,03 veces ( $p = 0,056$ ).

En cambio, las variables que se asociaron como factores protectores maternos fueron: tener educación secundaria completa y tener lactancia materna exclusiva. El tener madres con secundaria completa reduciría el riesgo de desarrollar la LLA en un 70% en la muestra ( $p < 0,000$ ). Asimismo, la LME reduce la posibilidad de tener la LLA en un 44% con respecto a aquellos que no tuvieron LME ( $p = 0,012$ ).

En el modelo completo de regresión logística multivariada (tabla 3), se encontró que la edad del menor aumenta el riesgo en 1,08 veces más por cada año de incremento, manteniendo las demás variables constantes ( $p = 0,06$ ), pero no es un factor de riesgo. La instrucción de la madre con secundaria completa reduce la posibilidad de tener LLA en el menor en un 62% con respecto a los niños con madres con instrucción primaria o secundaria incompleta y es estadísticamente significativa ( $p = 0,007$ ). Asimismo, la LME reduce el riesgo que el niño presente LLA en un 44% con respecto de aquellos que no tuvieron LME ( $p = 0,017$ ).

**Tabla 1. Características de los casos y controles incluidos en el estudio, 2015**

Variable	Casos (con leucemia linfoblástica aguda)		Controles (sin leucemia linfoblástica aguda)	
	n = 112	%	n = 229	%
Edad del menor (años)				
Mediana (RIQ), media $\pm$ DE, rango	6 (5), 6,7 $\pm$ 3,2, 1-13		5 (6), 5,7 $\pm$ 3,5, 0,3-13	
Género				
Femenino	55	49,1	111	48,5
Masculino	57	50,9	118	51,5
Edad de la madre (años)*				
Mediana (RIQ), media $\pm$ DE	36 (10), 35,9 $\pm$ 6,5		33 (10), 34,1 $\pm$ 7,1	
Edad de la madre en el momento del parto (años)				
Mediana (RIQ), media $\pm$ DE	30 (8), 29,1 $\pm$ 6,3		28 (10), 28,6 $\pm$ 6,4	
Grado de instrucción de la madre				
Primaria/secundaria incompleta	28	25,0	30	13,4
Secundaria completa	24	21,4	86	37,6
Superior incompleta y completa	60	53,6	113	49,3
Lactancia materna exclusiva				
No	57	50,9	84	36,7
Sí	55	49,1	145	63,3
Evento traumático				
No	98	87,5	206	89,9
Sí	14	12,5	23	10,1

RIQ = Rango intercuartílico. \*Distribución no normal.

**Tabla 2. Análisis bivariado entre los casos y controles y los resultados de los odds ratio crudos**

Variable	Casos n = 112	Controles n = 229	Valor p	ORc (IC95%)
Edad del menor (años)				
Media	6,7	5,7	0,010	1,09 (1,02-1,17)
Género del menor				
Femenino	55	111		Referencia
Masculino	57	118	0,816	1,05 (0,65-1,70)
Edad de la madre (años)				
Media	35,9	34,1	0,056	1,03 (1,00-1,07)
Grado de instrucción de la madre				
Primaria/secundaria incompleta	28	30		Referencia
Secundaria completa	24	86	0,000	0,30 (0,15-0,61)
Superior incompleta y completa	60	113	0,066	0,57 (0,34-0,91)
Lactancia materna exclusiva				
No	57	84		Referencia
Sí	55	145	0,012	0,56 (0,34-0,91)
Evento traumático				
No	98	206		
Sí	14	23	0,493	1,28 (0,58-2,272)

c = crudo.

**Tabla 3. Análisis de regresión logística multivariada entre los casos y controles**

Variable	Casos n = 112	Controles n = 229	Valor p	ORa (IC 95%)
Edad del menor (años)				
Media	6,7	5,7	0,060	1,08 (1,00-1,16)
Género del menor				
Femenino	55	111		Referencia
Masculino	57	118	0,865	0,96 (0,60-1,54)
Edad de la madre (años)				
Media	35,9	34,1	0,567	1,01 (0,97-1,05)
Grado de instrucción de la madre				
Primaria/secundaria incompleta	28	30		Referencia
Secundaria completa	24	86	0,007	0,38 (0,15-0,61)
Superior incompleta y completa	60	113	0,159	0,64 (0,34-1,19)
Lactancia materna exclusiva				
No	57	84		Referencia
Sí	55	145	0,017	0,56 (0,35-0,90)
Evento traumático				
No	98	206		
Sí	14	23	0,769	1,28 (0,54-2,33)

a = ajustado.

## Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que la lactancia materna exclusiva se asocia como factor protector para padecer leucemia linfoblástica aguda, OR: 0,56. La LME reduce el riesgo de desarrollar la LLA en los niños en un 44%. Estos resultados son muy importantes por la magnitud del problema en el Perú<sup>7,9,24</sup>.

La reducción del riesgo de desarrollar LLA, en nuestro estudio fueron similares a los reportados por otros investigadores 48%<sup>17</sup> y 50,2%<sup>20</sup>, pero es más del doble que los hallados por otros autores<sup>23</sup>; sin embargo, en dos estudios la lactancia materna fue un factor de riesgo<sup>25,26</sup>. Se han sugerido que la lactancia materna y el retardo de la introducción de la leche artificial pueden reducir el riesgo de LLA<sup>17</sup>. Las diferencias entre los estudios podrían explicarse a los diferentes de tiempos de LME, al tamaño de muestra y a la edad de los menores incluidos en los estudios. En nuestro estudio, la LME se consideró hasta los 6 meses de edad. Es probable que la duración de LME podría influir en la magnitud de la asociación de las variables.

En revisiones sistemáticas y meta-análisis que han evaluado el riesgo de desarrollar LLA, con lactancias de 6 meses o más, concluyen que la lactancia materna prolongada tiene un efecto protector para LLA con un OR de 0,76, OR de 0,81, con una reducción del riesgo de desarrollar leucemia entre 19% y 5% en menores con lactancia materna<sup>21,27-29</sup>.

En el Perú, la prevalencia de la LME en los recién nacidos entre 0-5 meses varía entre 60 a 79%<sup>30,31</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado proteger, promover y apoyar la LME durante 6 meses y la lactancia materna continua hasta los 2 años de edad o más<sup>14</sup>. La LME proporcionaría efectos inmunológicos más beneficiosos que la lactancia complementada con alimentación artificial<sup>32</sup>. En un estudio de 617 casos y 1.225 controles en menores  $\geq 1$  año en Francia, los resultados apoyan la hipótesis de que las condiciones que promueven la maduración del sistema inmunitario en la infancia tienen un papel protector con respecto a la LLA<sup>33</sup>.

Uno de los argumentos para promover la lactancia materna exclusiva, es el costo que implica atender un caso de leucemia en un niño. En los Estados Unidos de América (EUA), se estimó que el costo directo por atender a un menor con leucemia es USD \$ 136 444.00 y el costo total es USD \$ 153 617.00<sup>34</sup>. En el mismo país, otro estudio estimó que si se cumpliera el plan de salud "Healthy People" (HP20) con aumento a 82% de los niños que, alguna vez, recibieron pecho, se previenen 52 (19,4%) nuevos casos de leucemia, lo que significa un ahorro de USD de \$ 197,8 millones de dólares<sup>35</sup>. A nivel familiar se describe que hasta un 77% de los padres interrumpen sus trabajos y entre el 11%

al 35% tienen que abandonarlo para cuidar a sus hijos enfermos con leucemia, incluso llevando a las familias a la línea de pobreza<sup>36</sup>.

En este estudio, el tener educación secundaria completa de la madre reduce el riesgo de tener LLA en un 62% en los menores con respecto a los niños con madres con instrucción primaria o secundaria incompleta. En una revisión sistemática, se encontró que nivel educacional de las madres se asoció negativamente ( $p < 0,001$ ) con el riesgo de desarrollar LLA en 11 de 18 estudios de casos y controles<sup>37</sup>.

Nuestros resultados son similares a un estudio realizado en Grecia, donde la asociación fue fuertemente positiva con un riesgo relativo (RR) de 0,54 IC 95% para las madres con 7-14 años de educación y un RR de 0,38 para madres con  $\geq 14$  años de educación<sup>38</sup>. En nuestra investigación, las madres que tenían educación superior completa e incompleta no tuvieron un efecto protector para la aparición de LLA. Eso podría deberse a que laborarían entre 6 a 10 horas y no tendrían la oportunidad de brindar lactancia materna exclusiva. Es probable, que las madres que tengan un nivel educativo más alto, tengan un mayor acceso a usar las fórmulas lácteas, esto ha sido identificado como un factor asociado al abandono de la LME<sup>39</sup>. En futuros estudios se requiere comprobar nuestros hallazgos y evaluar la asociación entre la ocupación de las madres y la LME con la LLA.

En Irán, en 125 menores de hasta 15 años con LLA pareados con 130 niños por la edad, género y localidad de residencia, los autores encontraron que los menores con padres que no tenían un elevado nivel educativo, tuvieron un riesgo (OR) de 2,67, IC 95% (1,10-6,45) comparado con los menores con padres que tenían un alto nivel educativo<sup>40</sup>. En China, los investigadores encontraron un riesgo elevado entre los que no tenían o tenían un bajo nivel educativo<sup>20</sup>. En otro estudio similar, en menores de 18 años, en Dakota del Norte y Wisconsin en los EUA, las madres que concluyeron la secundaria tenían un riesgo mayor, OR de 1,61 IC 95% (1,05-2,48) comparado con los que tenían un nivel superior<sup>41</sup>.

En esta investigación, también se evaluó el género y la edad de los menores de 14 años, la edad de la madre y el antecedente de evento traumático, ninguno de ellos, se asoció a LLA. Otros investigadores, tampoco han encontrado asociación entre el género de los niños o adolescentes y el riesgo de padecer LLA<sup>38,40</sup>. Se ha identificado que el pico de la incidencia de la LLA está entre los 2 y 5 años<sup>42</sup>. En este estudio no se han identificado los subtipos de LLA.

En un estudio de casos y controles, la edad mayor o avanzada de los padres aumentaba el riesgo de cáncer infantil, mostrando una relación de tendencias lineales positivas para la edad de la madre y el aumento en la

frecuencia de siete neoplasias en niños, entre ellas, la LLA con un OR 1,08 (1,05-1,11)<sup>43</sup>. A pesar que la media de la edad, tanto de los casos (29,1 años) como de los controles (28,6 años) de nuestro estudio es similar al de los autores mencionados 26,9 años vs 26,7 años, respectivamente<sup>43</sup>, es probable que el tamaño de muestra sea una razón para no encontrar asociación con la LLA en el presente estudio. En Egipto, las madres de más de 30 años tenían una chance de OR de 1,8 95% IC (1,1-2,8) de que sus hijos desarrollen LLA<sup>44</sup>. En cambio, en Ecuador, no se encontró asociación con el riesgo de LLA en los menores, entre las madres que tenían más de 35 años comparado con 35 años o menos<sup>45</sup>.

El antecedente de la madre durante el embarazo de haber experimentado un evento vital negativo o estresante (evento traumático), no se asoció con el riesgo de LLA. Esto podría explicarse probablemente al tamaño pequeño de la muestra. En Medellín (Colombia), el antecedente de ser víctima de violencia intrafamiliar, separación de los padres, depresión de la madre tuvo un OR de 2,57 IC 95% (1,23-5,39) para desarrollar LLA en comparación con los que no tenían este antecedente<sup>46</sup>.

Una de las limitaciones de este estudio es no haber calculado el tamaño de muestra para identificar el riesgo esperado; sin embargo, se han publicado estudios de cohorte con tamaños de muestra similares al presente estudio<sup>38,40</sup>; sin embargo, la identificación de la LME como factor protector es consistente con los hallazgos previos<sup>13,17,20</sup> y el hallazgo del nivel educativo también es consistente con un estudio previo<sup>38</sup>. En futuros estudios debe evaluarse si el tener secundaria completa es una variable de confusión. El tamaño de muestra calculado para un estudio pareado tomando en cuenta el antecedente de lactancia materna con una proporción de casos expuestos de 27,5%, la proporción de con-

troles expuestos de 3,7%<sup>20</sup>, una potencia de 80% y un nivel de confianza de 95% arrojó 38 pares, muy por debajo del tamaño usado en este estudio; sin embargo, la variable no fue medida de la misma forma. Se requieren futuros estudios para identificar otros factores de riesgo no incluidos en este estudio y corroborar nuestros resultados.

En el presente estudio, los resultados mostraron que se acepta la hipótesis de que la LME tiene un efecto protector sobre la LLA con un OR de 0,56, así mismo, la educación secundaria completa protege de la LLA con un OR de 0,38.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- World Health Organization (WHO). Cancer in Children. [Consultado el 18 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>.
- Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017;18:719-731. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017;18(6):e301.
- Quiroz E, Aldoss I, Pullarkat V, Rego E, Marcucci G, Douer D. The emerging story of acute lymphoblastic leukemia among the Latin American population-biological and clinical implications. *Blood Rev*. 2019;33:98-105.
- Merino A. Clasificación de las leucemias agudas mieloides. *Rev Lab Clin*. 2010;3:139-47.
- Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541-52.
- Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:83-103.
- Ramos MWC, Venegas ODR. Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2013. Lima: Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud; 2013. Disponible en: <https://sinia.minam.gob.pe/documentos/analisis-situacion-cancer-peru-2013>.
- Ministerio de Salud del Perú. Registro de cáncer de Lima Metropolitana 2004-2005 [Internet]. Lima:INEN; 2013. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/registro-de-cancer-en-lima-metropolitana/>
- Hernández-Santillan GA, Eyzaguirre-Zapata R, Salazar-Zuloeta J. Neutropenia febril posterior a quimioterapia de consolidación en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 2008-2010. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2011;4:99-102.
- Castro-Arechaga S, Ronceros-Salas L, Vega-Centeno S, Moreno M, Soto A. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018;35:416-24.
- Metayer C, Dahl G, Wiemels J, Miller M. Childhood Leukemia: A Preventable disease. *Pediatrics*. 2016;138(Suppl 1):S45-S55.
- 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 Dec 8;358(9297):1935-40.
13. Shu XO, Linet MS, Steinbuch M, Wen WQ, Buckley JD, Neglia JP, et al. Breast-feeding and risk of childhood acute leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1765.
  14. World Health Organization (WHO). Infant and young child feeding: model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. WHO; 2009. <https://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9789241597494/en/>.
  15. Davis MK, Savitz DA, Graubard BI. Infant feeding and childhood cancer. *Lancet*. 1988 Aug 13;2(8607):365-8.
  16. Bener A, Denic S, Galadasi S. Longer breast-feeding and protection against childhood leukaemia and lymphomas. *Eur J Cancer*. 2001;37:234-8.
  17. Greenop KR, Bailey HD, Miller M, Scott RJ, Attia J, Ashton LJ, Downie P, Armstrong BK, Milne E. Breastfeeding and nutrition to 2 years of age and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia and brain tumors. *Nutr Cancer*. 2015;67:431-41.
  18. Kücükoğar A, O uz A, Pınarlı FG, Karadeniz C, Okur A, Kaya Z, Çelik B. Breastfeeding and Childhood Cancer: Is Breastfeeding Preventative to Childhood Cancer? *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32:374-81.
  19. Kwan ML, Buffler PA, Wiemels JL, Metayer C, Selvin S, Ducore JM, Block G. Breastfeeding patterns and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer*. 2005 Aug 8;93:379-84.
  20. Gao Z, Wang R, Qin ZX, Dong A, Liu CB. Protective effect of breastfeeding against childhood leukemia in Zhejiang Province, P. R. China: a retrospective case-control study. *Libyan J Med*. 2018;13:1508273. doi: 10.1080/19932820.2018.1508273.
  21. Kwan ML, Buffler PA, Abrams B, Kiley VA. Breastfeeding and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis. *Public Health Rep*. 2004;119:521-35.
  22. Papuzinski C, Martínez F. Estudios de casos y controles, una mirada en retrospectiva. *Medwave* 2014;14(2):e5925 doi: 10.5867/medwave.2014.02.5925.
  23. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C, Huerta ASG, García TG. El estudio de casos y controles: su diseño, análisis e interpretación, en investigación clínica. *Rev Mex Pediatr* 2003;70:257-63.
  24. Perú, Ministerio de Salud. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, 2019. Lima: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de Salud; 2019. Disponible en: <https://sinia.minam.gob.pe/documentos/analisis-situacion-cancer-peru-2013#:~:text=El%20presente%20%2E%80%9CA%20%20de%20la,salud%20p%C3%ABlica%20en%20nuestro%20pa%C3%ADs.>
  25. Bener A, Denic S, Galadasi S. Longer breast-feeding and protection against childhood leukemia. *Eur J Cancer*. 2001;37:234-8.
  26. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess*. 2007;153:1-186.
  27. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and Childhood Leukemia Incidence: A Meta-analysis and Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2015;169:e151025. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2015 Aug;169(8):791. *JAMA Pediatr*. 2015 Aug;169(8):791. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2015 Nov;169(11):1072.
  28. Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and childhood cancer: A systematic review with meta-analysis. *Int J Cancer*. 2005;1176:1020-31.
  29. Jourdan-Da Silva N, Perel Y, Méchinaud F, Plouvier E, Gandemer V, Lutz P, et al. Infectious diseases in the first year of life, perinatal characteristics and childhood acute leukaemia. *Br J Cancer*. 2004;90:139-45.
  30. United Nations Children's Fund (UNICEF). From the first hour of life. Making the case for improved infant and young child feeding everywhere. New York: UNICEF; 2016. Disponible en: <https://data.unicef.org/resources/first-hour-life-new-report-breastfeeding-practices/>.
  31. Perú, Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Encuesta Demográfica de Salud Familiar-ENDES. Lima: INEI; 2014. Disponible en: <https://proyectos.inei.gob.pe/endes/#:~:text=2011%20%2D%20INFORME%20PRINCIPAL-,La%20Encuesta%20Demogr%C3%A1fica%20y%20de%20Salud%20Familiar%20%2D%20ENDES%20es%20una,salud%20materna%20e%20infantil%2C%20prevalencia.>
  32. Mathur GP, Gupta N, Mathur S, Gupta V, Pradhan S, Dwivedi JN, et al. Breastfeeding and childhood cancer. *Indian Pediatr*. 1993;30:651-7.
  33. Ajrouche R, Rudant J, Orsi L, Petit A, Baruchel A, Lambilliotte A, et al. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and indicators of early immune stimulation: the Estelle study (SFCE). *Br J Cancer*. 2015;112:1017-26.
  34. Bartick M, Reinhold A. The burden of suboptimal breastfeeding in the United States: a pediatric cost analysis. *Pediatrics*. 2010;125:e1048-56.
  35. Ekwueme D, Hung M, Guy G, and Rim S. Estimating Health Benefits And Lifetime Economic Cost-Savings From Promoting Breastfeeding To Prevent Childhood Leukemia In The United States. *Value in Health*. 2016 May,19(3):14. doi: 10.1016/j.jval.2016.03.276.
  36. Dussel V, Bona K, Heath JA, Hilden JM, Weeks JC, Wolfe J. Unmeasured costs of a child's death: perceived financial burden, work disruptions, and economic coping strategies used by American and Australian families who lost children to cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:1007-13.
  37. Poole C, Greenland S, Luettgers C, Kelsey JL, Mezei G. Socioeconomic status and childhood leukaemia: a review. *Int J Epidemiol*. 2006;35:370-84.
  38. Petridou E, Kassimos D, Kalmanti M, Kosmidis H, Haidas S, Flytzani V, et al. Age of exposure to infections and risk of childhood leukaemia. *BMJ*. 1993;307(6907):774.
  39. Cairo J, Livia C. Lactancia materna exclusiva hasta los seis meses y factores asociados en niños nacidos sanos. *An Fac Med*. 2000;61:193-200.
  40. Rafieemehr H, Calhor F, Eshfahani H, Ghorbani Gholiabad S. Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Case-Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20:2477-83.
  41. Kaye SA, Robison LL, Smithson WA, Gunderson P, King FL, Neglia JP. Maternal reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1991;68:1351-5.
  42. Johnson KJ, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, McLaughlin CC, et al. Parental age and risk of childhood cancer: A pooled analysis. *Epidemiology*. 2009;20:475-83.
  43. Ezzat S, Rashed W, Salem S, Dorak MT, El-Daly M, Abdel-Hamid M, et al. Environmental, maternal, and reproductive risk factors for childhood acute lymphoblastic leukemia in Egypt: a case-control study. *BMC Cancer*. 2016;16:662.
  44. León R, Paz M. Asociación de la edad materna avanzada con la leucemia linfocítica aguda en la niñez. *Rev Med FCM-UCSG*, 2014;18(3):160-4.
  45. Zapata LLM, Espitia SM, Harris GA. Evento vital negativo como factor desencadenante de leucemia linfocítica aguda en menores de 15 años Medellín 2000. *Ces Med*. 2000;14:32-6.