




Lactancia materna como factor protector contra el desarrollo de leucemia linfoblástica aguda infantil

Breastfeeding as a protective factor against the development of childhood acute lymphoblastic leukemia

Amamentação como fator de proteção contra o desenvolvimento da leucemia linfoblástica aguda infantil


Kevin Minchola-Castañeda¹

Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo – La Libertad, Perú

 <https://orcid.org/0000-0002-8764-9843>
kminchola@unitru.edu.pe (correspondencia)


Fátima Morales-Ibañez

Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo – La Libertad, Perú

 <https://orcid.org/0000-0002-3647-2654>
mmoralesib@unitru.edu.pe

Angie Montalvo-Rodríguez

Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo – La Libertad, Perú

 <https://orcid.org/0000-0003-4048-8592>
amontalvo@unitru.edu.pe

José Moncada-Carrera

Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo – La Libertad, Perú

 <https://orcid.org/0000-0002-2655-7005>
jmoncada@unitru.edu.pe

DOI: <https://doi.org/10.35622/j.ram.2023.01.005>

Recibido: 08/09/2022 Aceptado: 02/12/2022 Publicado: 29/12/2022

PALABRAS CLAVE

lactancia materna, cáncer infantil, leucemia linfoblástica aguda, niño.

KEYWORDS

breastfeeding, childhood cancer, acute

RESUMEN. El objetivo del presente estudio fue determinar si la lactancia materna actúa como factor protector contra el desarrollo de leucemia linfoblástica aguda infantil. Se realizó una revisión sistemática de artículos publicados entre los años 2012 y 2022 que investigaron la asociación entre la lactancia materna y la leucemia linfoblástica aguda en PubMed, Google Scholar, Scopus y SciELO. Se identificaron 128 trabajos en la búsqueda inicial. Finalmente se seleccionaron 5 artículos de diseño casos y controles. Los resultados indican que la leche humana puede reducir el riesgo de padecer leucemia linfoblástica aguda en los niños en un 44% (OR: 0,56, IC 95%: 0,35 – 0,90, p = 0,017). Los niños que fueron amamantados hasta los 7-9 meses tienen un menor riesgo de presentar leucemia infantil (OR: 0,498, IC 95%: 0,318 – 0,780, p = 0,002). En conclusión, la lactancia materna ejerce un efecto protector contra el desarrollo de la leucemia linfoblástica aguda infantil. Dar de lactar por un periodo de 6 meses a más, disminuye el riesgo de desarrollo de leucemia linfoblástica aguda.

ABSTRACT. The objective of this study was to determine if breastfeeding acts as a protective factor against the development of childhood acute lymphoblastic leukemia. A systematic review of articles published between the years 2012 and 2022 that investigated the association between breastfeeding and acute lymphoblastic leukemia in PubMed, Google Scholar, Scopus and SciELO was carried

¹ Médico Cirujano por la Universidad Nacional de Trujillo, Perú.

lymphocytic leukemia, child.

out. 128 papers were identified in the initial search. Finally, 5 case-control design articles were selected. The results indicate that human milk can reduce the risk of acute lymphoblastic leukemia in children by 44% (OR: 0.56, 95% CI: 0.35 – 0.90, $p = 0.017$). Children who were breastfed until 7-9 months have a lower risk of developing childhood leukemia (OR: 0.498, 95% CI: 0.318 – 0.780, $p = 0.002$). In conclusion, breastfeeding exerts a protective effect against the development of childhood acute lymphoblastic leukemia. Breastfeeding for a period of 6 months or more decreases the risk of developing acute lymphoblastic leukemia.

PALAVRAS-CHAVE

amamentação, câncer infantil, leucemia linfoblástica aguda, criança.

RESUMO. O objetivo deste estudo foi determinar se o aleitamento materno atua como um fator de proteção contra o desenvolvimento de leucemia linfoblástica aguda na infância. Foi realizada uma revisão sistemática de artigos publicados entre os anos de 2012 e 2022 que investigaram a associação entre amamentação e leucemia linfoblástica aguda no PubMed, Google Acadêmico, Scopus e SciELO. 128 artigos foram identificados na busca inicial. Finalmente, 5 artigos de design de caso-controle foram selecionados. Os resultados indicam que o leite humano pode reduzir o risco de leucemia linfoblástica aguda em crianças em 44% (OR: 0,56, IC 95%: 0,35 – 0,90, $p = 0,017$). Crianças amamentadas até 7-9 meses têm menor risco de desenvolver leucemia infantil (OR: 0,498, IC 95%: 0,318 – 0,780, $p = 0,002$). Em conclusão, a amamentação exerce um efeito protetor contra o desenvolvimento de leucemia linfoblástica aguda na infância. A amamentação por um período de 6 meses ou mais diminui o risco de desenvolver leucemia linfoblástica aguda.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer infantil representa la mayor causa de muertes en niños en el mundo, se estima que se reportan anualmente 385.509 casos nuevos entre 0-19 años (1). Durante los primeros años de vida, los factores ambientales desempeñan un rol importante en la génesis de las diferentes neoplasias (2). En este grupo etario, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una de las neoplasias malignas más frecuentes. La LLA afecta a los linfoblastos en la médula ósea y conforma un grupo heterogéneo de entidades hematológicas de rápida evolución clínica (3).

A pesar que existen genes asociados al desarrollo de la LLA, esta enfermedad presenta un origen multifactorial, con patrones de herencia complejos, en donde diversos polimorfismos de baja penetrancia afectan a genes que participan y regulan la reparación del ADN (4). Los factores de riesgo ambientales involucrados en el desarrollo de la LLA incluyen la exposición a agentes infecciosos, radiación ionizante, sustancias químicas tóxicas como el benceno, herbicidas, pesticidas, así como el consumo materno de alcohol, tabaco y anticonceptivos. Entre los posibles factores protectores propuestos para evitar el desarrollo de la LLA se incluyen la suplementación de hierro o ácido fólico, vitaminas y la lactancia materna (5). Además, pueden existir factores protectores que aún son desconocidos.

La lactancia materna trae múltiples beneficios para la salud de los bebés, proporciona numerosos agentes antimicrobianos, antiinflamatorios e inmunomoduladores y brinda protección contra infecciones agudas del tracto gastrointestinal (6). La leche materna contiene células madre, linfocitos T y B que pueden pasar a los tejidos linfoides de un bebé amamantado (7). A partir del primer año de lactancia, la concentración de grasa en la leche se eleva respecto a los primeros meses, esto convierte a la leche materna en un nutritivo alimento para un lactante mayor, con una mejor calidad que las fórmulas lácteas o la leche de vaca. Los infantes mayores que siguen lactando, aún disfrutan de los innumerables beneficios que proporciona la leche materna, estos niños presentan una menor tasa de infecciones respecto a sus contemporáneos que ya no consumen leche materna. Los beneficios por mantener el consumo de leche materna durante más tiempo no sólo se reflejan a corto o mediano plazo, sino que también pueden observarse hasta años después de dejar la mama (8).

Se cree que la leche humana protege contra la neoplasia maligna clonal de los linfocitos por varios mecanismos. Dicha protección puede relacionarse con las características de la leche materna, ya que contiene un alto contenido de inmunoglobulinas y oligosacáridos inusuales (7). La leche materna representa un alimento con una gran capacidad inmunomoduladora, y favorece el desarrollo del sistema inmune del lactante. Por ejemplo, los lactantes que padecen de trisomía 21 tienen un mayor riesgo de padecer tumores malignos; sin embargo, algunos niños con este trastorno cromosómico muestran tasas más bajas de cáncer cuando son constantemente amamantados (9).

Varios estudios han demostrado que la leche materna tiene un efecto protector sobre la leucemia infantil y la protección aumenta con la duración de la lactancia. En el estudio de Shu et al. cuyo objetivo fue de identificar los factores de riesgo de la leucemia infantil aguda, examinaron la asociación entre la lactancia materna y el desarrollo de leucemia mieloide aguda (LMA) y LLA, concluyeron que la lactancia materna se asoció con un menor riesgo en el desarrollo de leucemia aguda infantil, en particular aquellos amamantados durante más de 6 meses (10). Por otra parte, la investigación de Altinkaynak et al. el cual comprendió 137 pacientes, de 1 a 16 años de edad con diagnósticos de LMA y LLA, concluyó que la lactancia materna durante más de 6 meses protege contra las neoplasias linfoides malignas infantiles, especialmente para la LMA y la LLA (11). Sin embargo, algunos estudios, como los de Kwan et al. no encontraron asociación alguna entre la lactancia materna y su posible beneficio sobre el desarrollo de LLA (12).

En base a los antecedentes descritos y a la poca claridad en identificar una posible relación entre la lactancia materna y la LLA, el objetivo del presente estudio es determinar si la lactancia materna actúa como factor protector contra el desarrollo de leucemia linfoblástica aguda infantil.

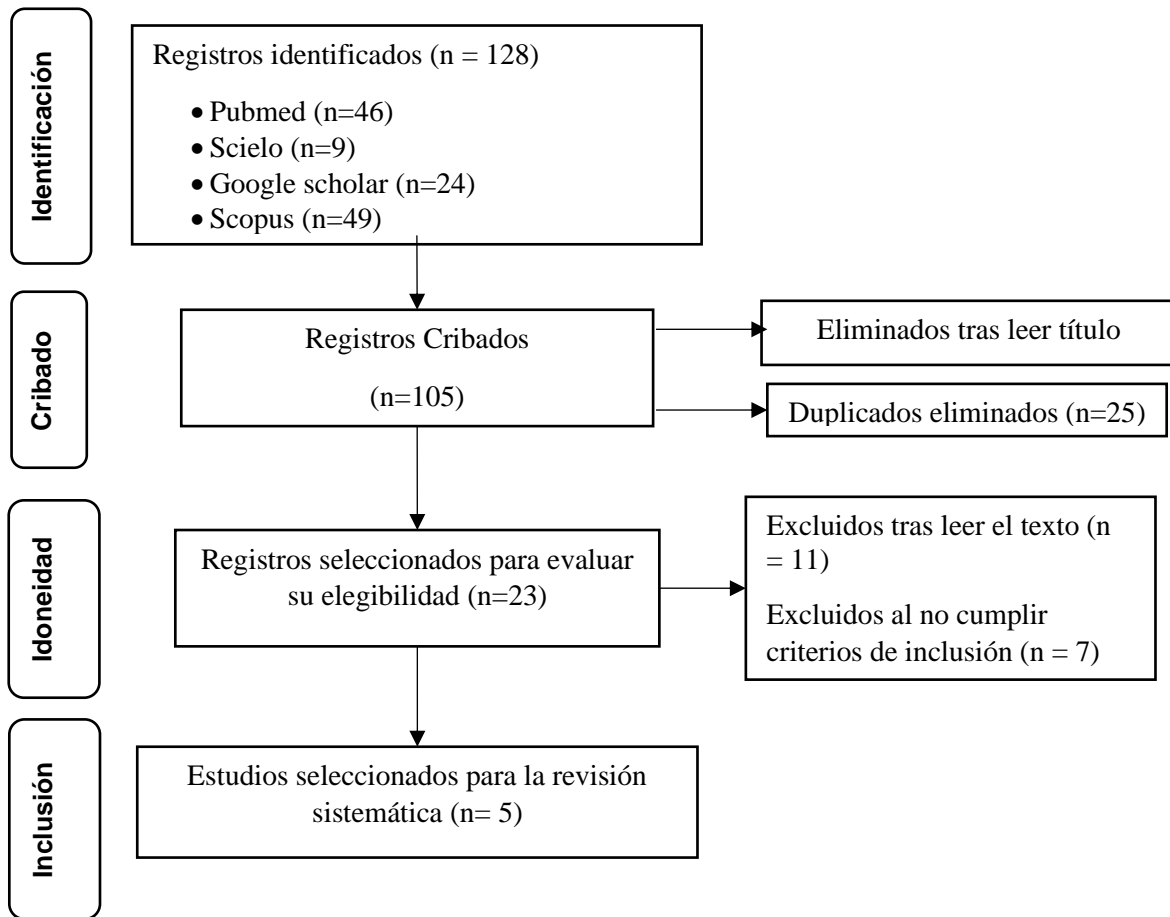
2. MÉTODO

La presente revisión sistémica se realizó conforme a los ítems del protocolo de referencia para redactar y diseñar revisiones sistémicas y meta-análisis (PRISMA). Se realizó una revisión sistemática en bases de datos tales como: PubMed, Google Scholar, Scopus y SciELO hasta el 20 de octubre del 2022. Se siguió una estrategia de búsqueda electrónica utilizando los términos: “Lactancia Materna”, “leucemia linfoblástica aguda”, “niño” o de sus equivalentes en inglés incluidos en el tesoro MeSH “Breastfeeding”, “Acute Lymphoblastic Leukemia”, “Childhood” los cuales se articularon con la ayuda de operadores booleanos. En esta revisión sistémica solo se admitieron estudios de casos y controles, y se consideraron publicaciones que relacionan la lactancia materna y la LLA tanto en español e inglés entre los años 2012 y 2022. Se excluyeron cartas al editor, resúmenes, documentos, estudios sin datos confiables y estudios publicados en idiomas diferentes del español e inglés. La búsqueda en las bases de datos se complementó con las listas de referencias de publicaciones relacionadas. Se utilizó el software Zotero para la gestión de las referencias bibliográficas.

3. RESULTADOS

Se identificaron 128 trabajos en la búsqueda inicial. Se eliminaron 57 resultados tras leer el título de los estudios y 25 resultados por ser registros duplicados. Se analizaron 23 registros para evaluar su elegibilidad, de los cuales 11 se excluyeron al leer el texto completo y 7 por no cumplir los criterios de inclusión. Finalmente se seleccionaron 5 artículos de los cuales se sintetizó la información relevante que nos ayudará a lograr el objetivo de la presente revisión (**figura-1**).

Figura 1. Flujograma de selección de artículos



Los estudios provienen de Perú, China, India, Australia e Irán. Las edades de los pacientes incluidos en los estudios son entre 0 a 15 años de edad (Tabla-1).

Tabla 1. Principales características de los estudios seleccionados

Autores	País	Población	Metodología	Resultados	Conclusiones
Saravia-Bartra et al. 2020 (5)	Perú	Pacientes entre 0 a 13 años de edad.	Estudio observacional, analítico, diseño casos y controles. Se evaluó 112 casos con leucemia linfoblástica y 229 controles. Los datos se obtuvieron por entrevistas a las madres de ambos grupos.	La lactancia materna exclusiva se asoció a menor riesgo de leucemia en un 44%, 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)	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
Gao Z et al. 2018 (13)	China	Pacientes entre 0 a 14 años de edad	Estudio retrospectivo de casos y controles. Se evaluó 958 casos diagnosticados con leucemia y controles. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas.	La edad media fue de 7,72 ± 3,77 años en el grupo de casos y la edad media del grupo de control fue de 7,96 ± 3,71 años. La lactancia materna reduce el riesgo de leucemia infantil; el efecto es mayor si la alimentación continúa durante 7-9 meses (p = 0,002)	La lactancia materna puede tener un gran efecto protector contra la leucemia infantil. Especialmente, se encontró que la lactancia materna durante 7 a 9 meses era mejor.
Lingappa et al. 2018 (14)	India	Pacientes entre 1 a 15 años de edad	Estudio retrospectivo de casos y controles. Se evaluó 120 casos con diagnóstico de leucemia aguda y 120 controles.	Continuar con la lactancia materna hasta los 2 años en comparación con más de 2 años no se asoció con ningún riesgo de leucemia aguda con una tendencia del valor de P de 0,3433	Se observó una asociación significativa entre la lactancia materna y el riesgo de leucemia aguda.
Greenop et al. 2015 (15)	Australia	Pacientes entre 0 a 14 años de edad	Estudio retrospectivo de casos y controles. Se evaluó 322 casos diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda y 679 controles. Los datos se obtuvieron por cuestionarios efectuados a las madres de ambos grupos.	La lactancia materna se asoció con un riesgo reducido de LLA (OR) = 0,52, intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,32, 0,84), independientemente de la duración. La introducción de fórmula artificial dentro de los 14 días posteriores al nacimiento se asoció positivamente con la LLA (OR = 1,57, IC del 95 %: 1,03, 2,37), al igual que la alimentación con fórmula exclusiva hasta los 6 meses	Los resultados sugieren que la lactancia materna puede reducir el riesgo de LLA y que la introducción temprana del uso regular de fórmula artificial puede aumentar el riesgo de LLA.

(OR = 1,81, IC 95%: 1,07, 3,05)

Karimi et al. 2016 (16)	Irán	Pacientes entre 0 a 15 años de edad	Estudio retrospectivo de casos y controles, Se evaluó 123 casos con leucemia y linfoma y 137 controles.	Para considerar la duración de la lactancia materna, se dividió a los pacientes en 4 grupos de estudio: 1) nunca amamantó, 2) amamantó por menos de un mes, 3) amamantó de uno a seis meses y 4) amamantó de seis a doce meses. No hubo diferencias significativas entre los grupos de pacientes y de control (14,6 % amamantados en el grupo de pacientes frente a 17,5 % en el grupo de control con respecto a los seis a doce meses de lactancia materna [P = 0,641]).	El estudio demostró que la duración de la lactancia no tiene ningún efecto protector contra la leucemia y el linfoma infantil. Además, sugieren que algunos factores, como vivir en una zona rural, fumar durante el embarazo, la exposición de los padres a materiales químicos y un nivel socioeconómico bajo, pueden aumentar la tasa de incidencia de leucemia y linfoma infantil.
-------------------------	------	-------------------------------------	---	---	--

Saravia-Bartra et al. realizaron un estudio cuyo objetivo fue identificar factores protectores y de riesgo que podrían asociarse al desarrollo de LLA en niños y adolescentes entre 0 y 13 años de edad. En este estudio, los autores encontraron que el riesgo de desarrollar LLA aumentó 1,09 veces ($p = 0,10$) por cada año de incremento de la edad del niño, y 1,03 veces ($p = 0,056$) por cada año de incremento de la edad de la madre. (5). Gao Z et al. precisan que los niños cuyas madres estuvieron expuestas a tintes para el cabello durante la lactancia (OR: 13,556, IC 95%: 1,112 – 165,206, $p = 0,041$) y fumaron durante el embarazo (OR: 3,551, IC 95%: 1,051 – 12,416, $p = 0,034$) tenían mayor riesgo de desarrollar leucemia infantil (13). Greenop et al. mencionan que la introducción temprana del uso regular de fórmula artificial; cuando se inicia dentro de los 14 días posteriores al nacimiento; puede aumentar el riesgo de LLA (OR: 1,57, IC 95 %: 1,03 – 2,37), al igual que la alimentación con fórmula exclusiva hasta los 6 meses (OR: 1,81, IC 95 %: 1,07 – 3,05) (15). El estudio de Karimi et al. identificó algunos factores de riesgo que aumentan la tasa de incidencia de leucemia como son el bajo nivel socioeconómico (OR: 22,01, IC 95%: 7,64 – 63,42), la exposición de los padres a materiales químicos (OR: 9,53, IC 95%: 1,17 – 77,3) y el tabaquismo durante la lactancia (OR: 2,24, IC del 95%: 1,29 – 3,9) (16). Por otra parte, la investigación efectuada por Lingappa et al., no se centró en identificar factores de riesgo asociados al desarrollo de LLA (14).

De los 5 estudios analizados, solo 4 asocian la lactancia materna como un factor protector contra la LLA. Los resultados del estudio de Saravia-Bartra et al. (5) evidencian que el consumo exclusivo de leche materna se encuentra asociado como factor protector contra el desarrollo de LLA. La leche humana reduce el riesgo de padecer LLA en los niños en un 44% al encontrar relación estadísticamente significativa entre ambas variables (OR: 0,56, IC 95%: 0,35 – 0,90, $p = 0,017$). Por otra parte, la investigación de Gao Z et al. (13) informan que los niños que fueron amamantados hasta los 7-9 meses tienen un menor riesgo de presentar leucemia infantil

(OR: 0,498, IC 95%: 0,318 – 0,780, $p = 0,002$). Los distintos periodos de lactancia que se analizaron fueron de 1-3 meses (OR: 1,037, IC 95%: 0,636 – 1,691, $p = 0,884$), periodo de lactancia de 4-6 meses (OR: 0,751, IC 95%: 0,479 – 1,178, $p = 0,231$), y 10-12 meses (OR: 1,114, IC 95%: 0,718 – 1,727, $p = 0,631$). Se evidencia que no hubo asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de LLA y los periodos de lactancia materna de 1-3 meses, 4-6 meses y 10-12 meses porque los intervalos de confianza incluyen el valor de 1. El estudio de Lingappa et al. mencionan que el consumo de leche materna durante 6 a 12 meses se asoció con un menor riesgo de leucemia aguda entre los niños diagnosticados entre 1 y 14 años de edad. (OR: 0.43, IC 95%: 0.26 – 0.72) (14) y la investigación de Greenop et al. informan que la lactancia materna se asocia con un riesgo reducido de LLA (OR= 0,52, IC 95%: 0.32 – 0,84), independientemente de la duración (15), donde mencionan que la lactancia materna disminuye el riesgo de LLA. En contraparte con las 4 de 5 investigaciones analizadas, el estudio de Karimi et al. (16) refieren que no existe una relación significativa entre la duración de la lactancia materna y el riesgo de presentar leucemia infantil, pero mediante el análisis de su investigación, no se evidencia el cálculo de la OR y los IC necesarios para evaluar si existe o no una asociación estadísticamente significativa entre la lactancia materna y el desarrollo de leucemia infantil.

Saravia-Bartra et al. (5) resaltan que, en base a estudios que han evaluado el riesgo de desarrollar LLA, las lactancias de más de 6 meses tienen un efecto protector para la aparición de LLA. De la misma manera Gao Z et al (13) encontraron que la lactancia materna durante 7 a 9 meses era mejor (OR: 0,498, IC 95%: 0,318-0,780), sin embargo, ellos mencionan que la lactancia materna durante demasiado tiempo no redujo el riesgo de leucemia (OR: 1,114, IC 95%: 0,718-1,727). Lingappa et al. (14) refiere que la lactancia materna durante al menos 6 meses se asocia con un menor riesgo de leucemia aguda (OR: 0.43, IC 95%: 0.26-0.72) y Greenop et al. mencionan que la lactancia materna se asocia con un riesgo reducido de LLA independientemente de la duración (OR= 0,52, IC 95%: 0.32 – 0,84) (15).

4. DISCUSIÓN

Las leucemias agudas constituyen el grupo de neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica. La LLA es el tipo de cáncer más común en niños (de 0 a 14 años de edad), y representa casi el 80 % de los casos de leucemia infantil y entre el 20 % y el 30 % de todos los casos de cáncer infantil (17). Es probable que la etiología de la ALL sea multifactorial y atribuible tanto a la exposición ambiental como a la susceptibilidad genética subyacente (18). Aunque, la etiología de la LLA es incierta, la evidencia actual sugiere que, en la mayoría de los casos, la LLA se desarrolla debido a múltiples agresiones genéticas, como translocaciones o alteraciones cromosómicas (19).

La literatura describe algunos factores ambientales predisponentes. El género y la edad menor de 14 años, la edad de la madre durante el embarazo, el antecedente de evento traumático o estresante, el bajo nivel socioeconómico, la exposición de los padres a materiales químicos y el tabaquismo durante la lactancia son factores de riesgo que aumentan la tasa de incidencia de leucemia. Las exposiciones crónicas a pesticidas, como la exposición residencial, pueden estar asociadas con mayores riesgos de leucemia infantil (20, 21). Gao Z et al. (13) precisan que los niños cuyas madres estuvieron expuestas a tintes para el cabello durante la lactancia y fumaron durante el embarazo tenían mayor riesgo de desarrollar leucemia infantil, esto sugiere que los carcinógenos podrían ingresar al cuerpo del niño a través de la leche materna y exponerlos al desarrollo de LLA. Además, el mismo estudio sugieren que los niños que consumen leche en polvo embotellada antes de los 6 meses tienen más riesgo de presentar leucemia (13).

La introducción temprana del uso regular de fórmula artificial; cuando se inicia dentro de los 14 días posteriores al nacimiento; puede aumentar el riesgo de LLA, al igual que la alimentación con fórmula exclusiva hasta los 6 meses (15). Aunque varias empresas multinacionales están realizando investigaciones para desarrollar sustitutos de la leche materna, todavía no ha sido posible sustituir completamente la leche materna por ningún método. Esto se debe a que la leche materna contiene varios ingredientes que aún no han sido identificados, por lo que es difícil reproducirlos artificialmente (22). La leche materna no solo contiene componentes nutricionales, como macronutrientes y micronutrientes, sino también varias proteínas no nutricionales o componentes celulares, incluidos componentes inmunitarios, hormonas y factores de crecimiento (23, 24). Las fórmulas para bebés no pueden imitar la variedad de propiedades protectoras de la leche materna, incluso las fórmulas lácteas pueden incrementar los niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) sérico en los primeros años de vida. El papel del IGF-1 en la leucemogénesis puede explicar la asociación de la alimentación con fórmula con el riesgo de LLA (25).

La leche materna es el alimento destinado a satisfacer exclusivamente todas las necesidades nutricionales de los lactantes. Es ampliamente conocido que la leche materna proporciona ventajas para la cognición y el desarrollo a corto y largo plazo (26). Las recomendaciones actuales de las principales organizaciones de salud establecen que “los bebés deben recibir lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida para lograr un crecimiento, desarrollo y salud óptimos, y después complementar con otros alimentos, al menos hasta los 12-24 meses de edad, pudiendo mantenerla todo el tiempo que madre e hijo deseen” (27, 28). Sin embargo, no hay consenso sobre el momento exacto del destete. En este contexto, se conoce como el término de lactancia materna prolongada, a aquel consumo de leche humana efectuado durante 12 meses a más respecto al nacimiento del niño. (6). Según la Asociación Española de Pediatría, el destete natural efectuado de forma espontáneo por parte del bebé, se produciría entre los dos años y medio y los siete años de edad (6). Por tanto, no existe una edad límite para destetar al niño, además no hay evidencia de daño psicológico o del desarrollo psicomotor por la lactancia materna hasta el tercer año de vida o más. (29). Los resultados de los estudios de Saravia-Bartra et al. (5), Gao Z et al. (13), Lingappa et al. (14) y Greenop et al. (15) sugieren que la lactancia materna de 6 meses o más se asocia como factor protector para no padecer leucemia en la infancia, la cual disminuye el riesgo de desarrollar la LLA en los niños. Este efecto protector de la lactancia materna probablemente se deba a los factores inmunológicos que brinda la leche materna, la cual podría prevenir el cáncer infantil al estimular el sistema inmunológico (30). La LLA de células B podría ser causada por una respuesta anormal a la infección en niños no expuestos a agentes infecciosos en una etapa temprana de su vida (15,31). Es posible que la lactancia materna proporcione inmunidad pasiva contra la infección mientras se desarrolla el sistema inmunitario postnatal, mediante la ingestión de anticuerpos maternos en la leche materna (15). La evidencia es consistente y sugiere que nunca haber sido alimentado con leche humana en comparación con haber sido alimentado con leche humana alguna vez está asociado con un mayor riesgo de leucemia infantil (32).

5. CONCLUSIÓN

En conclusión, la leche materna está destinada a satisfacer exclusivamente todas las necesidades nutricionales de los lactantes. La lactancia materna ejerce un efecto protector contra el desarrollo de la LLA infantil. Dar de lactar por un periodo de 6 meses a más, disminuye el riesgo de desarrollo de LLA. En base a la revisión bibliográfica realizada se recomienda a las futuras estudios retrospectivos de casos y controles en la presente área de investigación que consideren la participación de hermanos, y si es posible de hermanos gemelos, tanto

en los grupos de casos como de controles. De esta manera se estaría disminuyendo el sesgo, ya que tanto casos como controles estarían influenciados por semejantes factores, ya sean genéticos, económicos, o sociales.

Conflicto de intereses / Competing interests:

Los autores declaran que el presente proyecto no representa ningún conflicto de intereses.

Rol de los autores / Authors Roles:

Kevin Minchola-Castañeda: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, recursos, software, supervisión, validación, visualización, administración del proyecto, escritura-preparación del borrador original, escritura -revisar & edición.

Fátima Morales-Ibañez: Conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, escritura -preparación del borrador original, escritura -revisar & edición.

Angie Montalvo-Rodríguez: Conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, escritura -preparación del borrador original, escritura -revisar & edición.

José Moncada-Carrera: Conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, escritura -preparación del borrador original, escritura -revisar & edición.

Aspectos éticos/legales:

Los autores declaran no haber incurrido en aspectos antiéticos, ni haber omitido aspectos legales en la realización de la investigación.

Fuentes de financiamiento / Funding:

Las fuentes de financiación que dieron lugar a la investigación son de carácter personal y motivación profesional.

REFERENCIAS

1. 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. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6): 719–731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9).
2. González-Casagua MS, Bermeo-Calderón JD, Laverde-Gaona LA, Tafurt-Cardona Y. Carcinógenos ambientales asociados a cáncer infantil. *Universidad y Salud*. 2019;21(3): 270–276. <https://doi.org/10.22267/rus.192103.164>.
3. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2017;74(1): 13–26. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.07.007>.
4. Brisson GD, Alves LR, Pombo-de-Oliveira MS. Genetic susceptibility in childhood acute leukaemias: a systematic review. *ecancermedicalscience*. 2015;9. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.539>.
5. Saravia-Bartra MM, Cazorla P, Ignacio-Cconchoy FL, Cazorla-Saravia P. Lactancia materna exclusiva como factor protector de la leucemia linfoblástica aguda. *Andes Pediátrica*. 2021;92(1): 34. <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v92i1.2617>.
6. Su Q, Sun X, Zhu L, Yan Q, Zheng P, Mao Y, et al. Breastfeeding and the risk of childhood cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Medicine*. 2021;19(1): 90. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-01950-5>.

7. Michie C. Breast feeding could reduce the risk of childhood leukaemias. *Evidence Based Nursing*. 2016;19(3): 83.1-83. <https://doi.org/10.1136/eb-2015-102200>.
8. Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría. Lactancia materna en niños mayores o prolongada. [Internet]. Madrid: AEP;. 2017 [citado 23 de octubre de 2022]; Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-nutricion-y-lactancia-materna/lactancia-materna/documentos/lactancia-materna-en-ninos-mayores-o>
9. Mezei G, Sudan M, Izraeli S, Kheifets L. Epidemiology of childhood leukemia in the presence and absence of Down syndrome. *Cancer Epidemiology*. 2014;38(5): 479–489. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2014.07.006>.
10. Shu XO, Linet MS, Steinbuch M, Wen WQ, Buckley JD, Neglia JP, et al. Breast-Feeding and Risk of Childhood Acute Leukemia. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(20): 1765–1772. <https://doi.org/10.1093/jnci/91.20.1765>.
11. Altinkaynak S, Selimoglu MA, Turgut A, Kilicaslan B, Ertekin V. Breast-feeding Duration and Childhood Acute Leukemia and Lymphomas in a Sample of Turkish Children: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2006;42(5): 568–572. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000215309.93911.84>.
12. Kwan ML, Buffler PA, Wiemels JL, Metayer C, Selvin S, Ducore JM, et al. Breastfeeding patterns and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Cancer*. 2005;93(3): 379–384. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602706>.
13. 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 Journal of Medicine*. 2019;14(1): 1508273. <https://doi.org/10.1080/19932820.2018.1508273>.
14. Lingappa AL, Kalapalar SR, Rudrappa SR, Manjunatha S. Breastfeeding and Its Associated Risk in Children with Acute Leukemia: A Retrospective Study. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2018;39(03): 312–315. https://doi.org/10.4103/ijmpo.ijmpo_18_17.
15. Greenop KR, Bailey HD, Miller M, Scott RJ, Attia J, Ashton LJ, et al. Breastfeeding and Nutrition to 2 Years of Age and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Brain Tumors. *Nutrition and Cancer*. 2015;67(3): 431–441. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.998839>.
16. Karimi M, Haghighat M, Dialameh Z, Tahmasbi L, Parand S, Bardestani M. Breastfeeding as a Protective Effect Against Childhood Leukemia and Lymphoma. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2016;18(9). <https://doi.org/10.5812/ircmj.29771>.
17. Eden T. Aetiology of childhood leukaemia. *Cancer Treatment Reviews*. 2010;36(4): 286–297. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.02.004>.
18. Clark CJ, Johnson NP, Soriano M, Warren JL, Sorrentino KM, Kadan-Lottick NS, et al. Unconventional Oil and Gas Development Exposure and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case–Control Study in Pennsylvania, 2009–2017. *Environmental Health Perspectives*. 2022;130(8): 087001. <https://doi.org/10.1289/EHP11092>.



19. Navabi A, Aznab M, Heydarpour F. The association between microRNA polymorphisms and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology*. 2022;81: 102285. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102285>.
20. Nguyen A, Crespi CM, Vergara X, Kheifets L. Commercial outdoor plant nurseries as a confounder for electromagnetic fields and childhood leukemia risk. *Environmental Research*. 2022;212: 113446. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113446>.
21. Bamouni S, Hémon D, Faure L, Clavel J, Goujon S. Residential proximity to croplands at birth and childhood leukaemia. *Environmental Health*. 2022;21(1): 103. <https://doi.org/10.1186/s12940-022-00909-0>.
22. Kim KU, Kim WH, Jeong CH, Yi DY, Min H. More than Nutrition: Therapeutic Potential of Breast Milk-Derived Exosomes in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(19): 7327. <https://doi.org/10.3390/ijms21197327>.
23. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition. *Pediatric Clinics of North America*. 2013;60(1): 49–74. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002>.
24. Kim MH, Shim KS, Yi DY, Lim IS, Chae SA, Yun SW, et al. Macronutrient Analysis of Human Milk according to Storage and Processing in Korean Mother. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. 2019;22(3): 262. <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.3.262>.
25. Schraw JM, Dong YQ, Okcu MF, Scheurer ME, Forman MR. Do longer formula feeding and later introduction of solids increase risk for pediatric acute lymphoblastic leukemia? *Cancer Causes & Control*. 2014;25(1): 73–80. <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0309-7>.
26. Bernard JY, De Agostini M, Forhan A, Alfaiate T, Bonet M, Champion V, et al. Breastfeeding Duration and Cognitive Development at 2 and 3 Years of Age in the EDEN Mother–Child Cohort. *The Journal of Pediatrics*. 2013;163(1): 36–42.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.090>.
27. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and Childhood Leukemia Incidence: A Meta-analysis and Systematic Review. *JAMA Pediatrics*. 2015;169(6): e151025. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1025>.
28. Gómez-Gutiérrez M. Valoración de la lactancia materna prolongada en madres con formación sanitaria frente a madres sin formación sanitaria. *Nure Inv*. 2021;18(112): 1–9. Disponible en: <https://www.nureinvestigacion.es/OJS/index.php/nure/article/view/2101/966>.
29. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*. 2005;115(2): 496–506. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2491>.
30. Gong QQ, Quan DD, Guo C, Zhang C, Zhang ZJ. Association between maternal breastfeeding and risk of systemic neoplasms of offspring. *Italian Journal of Pediatrics*. 2022;48(1): 98. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01292-9>.
31. Rudant J, Lightfoot T, Urayama KY, Petridou E, Dockerty JD, Magnani C, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Indicators of Early Immune Stimulation: A Childhood Leukemia

- International Consortium Study. *American Journal of Epidemiology*. 2015;181(8): 549–562. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu298>.
32. Güngör D, Nadaud P, Dreibelbis C, LaPergola CC, Wong YP, Terry N, et al. Infant milk-feeding practices and childhood leukemia: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(Supplement_1): 757S–771S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy306>.

