

ASOCIACIÓN DE LA EDAD MATERNA AVANZADA CON LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA EN LA NIÑEZ

ASSOCIATION OF ADVANCED MATERNAL AGE WITH ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN THE CHILDHOOD

Robert Emmanuel León Castro*, María Victoria Paz Llerena*

Resumen

Objetivo: Determinar si la edad materna avanzada (más de 35 años) al momento de la concepción es un factor de riesgo para tener hijos con leucemia. **Materiales y métodos:** Se trató de un estudio de casos y controles, longitudinal y retrolectivo donde se compararon 112 casos del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” entre los años 2005 – 2010 y versus 119 controles del Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” dentro del mismo rango de años. **Resultados:** La edad materna avanzada al momento de la concepción demostró no ser un factor de riesgo estadísticamente significativa para tener hijos con leucemia linfocítica aguda ($p = 0.085$, OR: 0.5, IC 95%: 0.23 - 1.10). Una edad menor a 20 años al momento de la concepción representó un mayor riesgo de tener hijos con leucemia linfocítica aguda pero esto no fue estadísticamente significativa ($p = 0.098$, OR: 1.93, IC 95%: 0.89 - 4.18). **Conclusiones:** La asociación entre edad materna avanzada al momento de la concepción y tener hijos con leucemia no demostró ser estadísticamente significativa ni conllevó un mayor riesgo. Esto está asociado al pequeño tamaño muestral del estudio, la falta de ajuste de factores de confusión y la edad más frecuente en la mujer en edad fértil de tener su primer hijo en nuestra población. Un mayor tamaño muestral, un diseño prospectivo y el ajuste de factores de confusión esclarecería la naturaleza de esta asociación.

Palabras clave: edad materna, leucemia linfocítica aguda, odds ratio, factor de riesgo

*Médicos internos de la facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

Abstract

Objectives: Establish if an advanced maternal age (more than 35 years) at the time of conception is associated as a risk factor for having offspring with acute lymphocytic leukemia. **Methods:** It was a longitudinal, retrolective, case-control study where were compared 112 cases of the Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” between years 2005 to 2010 against 119 controls of the Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” in the same years range. **Results:** The advanced maternal age at the time of conception did not appear to be a risk factor statistically significant for having offspring with acute lymphocytic leukemia ($p= 0.085$, OR: 0.5, IC 95%: 0.23 - 1.10). An age lesser than 20 years at the time of conception represented to be a higher risk for having offspring with acute lymphocytic leukemia but this fact was not statistically significant ($p = 0.098$, OR: 1.93, IC 95%: 0.89 - 4.18). **Conclusions:** The association between advanced maternal age at time of conception and having offspring with acute lymphocytic leukemia have not showed to be statistically significant, neither a higher risk. This is associated with the little size of the sample, the lack of adjustment for confounding factors and the age in which the women of childbearing age has more frequent her first child in our population. A large size of the sample, a prospective design and the adjustment of the confounding factors may clear up the nature of this association.

Keywords: maternal age, acute lymphocytic leukemia, odds ratio, risk factor

INTRODUCCIÓN

Las leucemias son las neoplasias malignas más frecuentes de la niñez, de entre estas la leucemia linfocítica aguda es la de mayor incidencia⁽¹⁻¹⁰⁾. Se presentan en mayor frecuencia en pacientes de sexo masculino⁽¹⁻³⁾ y entre los 2 a 5 años de edad^(1,3,4). Se han determinado actualmente factores de riesgo ambientales que están relacionados con esta patología; uno de ellos comprende la edad materna avanzada definida como edad mayor a 35 años al momento de la concepción⁽¹⁻¹⁴⁾. Se ha propuesto como explicación para este fenómeno el incremento de la frecuencia de aberraciones cromosómicas durante la maduración de células germinales maternas que se da proporcionalmente con la edad y por ello aumentando la oportunidad de desarrollar cáncer en la progenie⁽⁴⁻⁷⁾.

Actualmente existen varios estudios que han intentado establecer si la edad materna avanzada es un factor de riesgo para la leucemia linfocítica aguda, pero no se ha podido llegar a una conclusión respecto a este apartado por que la evidencia obtenida es muy dispar^(1,5), siendo que hay estudios que asocian la edad materna avanzada con la leucemia linfocítica aguda^(1,4,5,7,10,11), otros que no hayan una relación estadísticamente significativa entre ambas^(2,8,9,13,14) y otros que inclusive relacionan edades menores a 20 años al momento de la concepción con una incidencia mayor de leucemia linfocítica aguda^(11,12,13,14).

El objetivo de este estudio es determinar si la edad materna avanzada al momento de la concepción es un factor de riesgo para tener hijos con leucemia linfocítica aguda.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio longitudinal, retroactivo de casos-controles.

Selección de los casos y controles

Para los pacientes casos se utilizaron los expedientes clínicos del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” entre los años 2005 – 2010. Se incluyó de entre ellos pacientes de 0 a 5 años de edad⁽⁴⁾, con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda mientras que se excluyó a pacientes mayores a 5 años de edad, con familiares de primer a segundo grado que tengan antecedente de leucemia linfocítica aguda⁽¹⁾, pacientes con otras leucemias diferentes de leucemia linfocítica aguda, cuyas madres hayan sido expuestas durante la gestación de los pacientes a otros factores de riesgo determinados para leucemia linfocítica aguda⁽¹⁾, pacientes con síndrome de Down⁽¹⁾ y pacientes con otras patologías diferentes de leucemia linfocítica aguda.

También se utilizaron los expedientes clínicos del Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” para los pacientes controles entre los años 2005 – 2010. Se incluyó de entre ellos pacientes de 0 a 5 años de edad⁽⁴⁾ y con otras patologías diferentes de leucemia linfocítica aguda mientras que se excluyó de entre ellos a pacientes mayores de 5 años de edad, cuyas madres hayan sido expuestas durante la gestación de los pacientes a otros factores de riesgo determinados para leucemia linfocítica aguda⁽¹⁾, pacientes con síndrome de Down⁽¹⁾ y pacientes con alguna malignidad.

Métodos

Se reclutaron en total 123 pacientes cuales estaban registrados en la base de datos del departamento de estadística del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” comprendidos entre el 2005 y el

2010. A 5 casos se los excluyó por presentar síndrome de Down como enfermedad concomitante, otros 2 casos por presentar antecedente patológico familiar de leucemia linfocítica aguda en un familiar de segundo grado, y a otros 4 casos por presentar patologías diferentes a leucemia linfocítica aguda a pesar de estar clasificados como la misma en la base de datos. Siendo así que de los 123 pacientes reclutados inicialmente se incluyeron en el estudio 112 (Gráfico 1).

Para los casos controles se reclutaron 119 pacientes cuales sus expedientes se encontraban registrados dentro del departamento de estadística del Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” comprendidos entre los años 2005 y 2010. No se excluyó a ningún paciente por cumplir con todos los criterios de inclusión y por no presentar criterios de exclusión.

Análisis estadístico

Se procedió a tabular los datos según las siguientes variables:

- Cualitativas
 - Sexo de los pacientes casos
 - Sexo de los pacientes controles
- Cuantitativas
 - Edad de diagnóstico de los pacientes casos
 - Edad de diagnóstico de los pacientes controles
 - Edad materna avanzada de la madre al momento de la concepción mayor a 35 años
 - Edad materna avanzada de la madre al momento de la concepción menor a 35 años
 - Paciente con leucemia linfocítica aguda
 - Paciente sin leucemia linfocítica aguda

De los resultados obtenidos de la tabulación se procedió a utilizar el programa informático Microsoft Excel 2010 para la elaboración de tablas y gráficos. Se utilizó herramientas estadísticas como medidas de tendencia central y desviación para valorar de la muestra, la prueba de CHI CUADRADO para estimación de la p como prueba de comprobación de hipótesis estadísticas y el ODDS RATIO (OR) como una aproximación al riesgo relativo con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

RESULTADOS

Descripción de la muestra

De los pacientes casos 57 eran de sexo masculino (50.89%) y 55 eran de sexo femenino (49.11%), mientras que los controles se distribuyeron en cuanto a sexo siendo 59 de sexo masculino (49.57%) y 60 de sexo femenino (50.42%). En cuanto a la edad de diagnóstico, el 54% (60 pacientes) tuvo una edad entre 4 a 5 años mientras que en los controles el 46% (55 pacientes) tuvo una edad entre 0 a 1 años. Una característica en cuanto a edad de diagnóstico de los pacientes casos es que la edad mediana fue de 4 años (± 0.1422 de error estándar) a comparación de los controles cuales su edad mediana fue de 2 años (± 0.1476 de error estándar) (Tabla 1).

En cuanto a la edad materna, el 10% de las madres de los casos (11 pacientes) tuvo más de 35 años al momento de la concepción del paciente a comparación del 18% de las madres de los controles (21 pacientes). Una característica en cuanto a edad materna al momento de la concepción de los pacientes casos es que la edad promedio fue de 26.41 años (± 0.60 de error estándar) a comparación de los controles cuales su edad promedio fue de 28.62 años (± 0.67 de error estándar) (Gráfico 2).

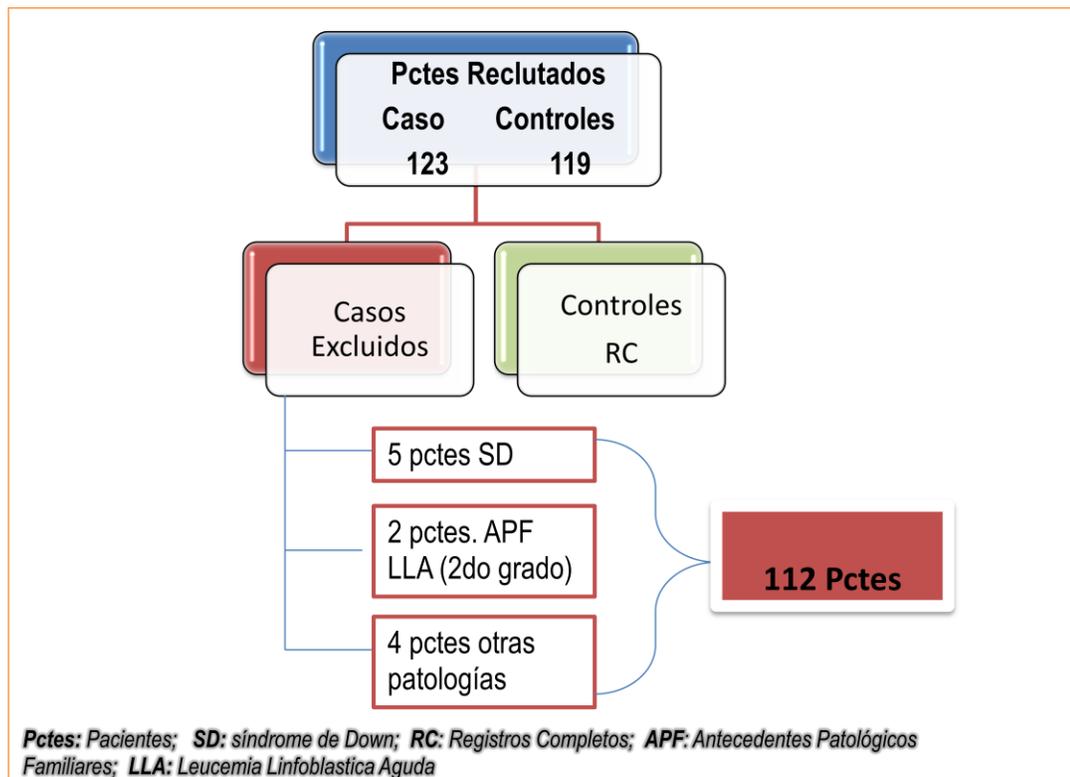
Análisis estadístico

El tener una edad materna mayor a 35 años al momento de la concepción no se evidenció como factor de riesgo estadísticamente significativo para leucemia linfocítica aguda en el estudio al obtenerse una $p=0.085$, OR: 0.5, IC 95%: 0.23 - 1.10 (Tabla 2).

Debido a los resultados de estudios previos, se realizó un análisis estadístico orientado a medir el riesgo para una edad materna menor a 20 años y entre 20 y 34 años al momento de la concepción. El tener una edad materna menor a 20 años al momento de la concepción se relacionó con un mayor riesgo de tener un hijo con leucemia linfocítica aguda pero no fue estadísticamente significativo al obtenerse una $p = 0.098$, OR: 1.93, IC 95%: 0.89 - 4.18. El tener una edad materna al momento de la concepción dentro del rango de 20 a 34 años no representó ser un factor de riesgo ni esto fue significativo ya que se obtuvo una $p = 0.99$, OR: 1, IC 95%: 0.56 - 1.78 (Tabla 2).

TABLAS Y GRÁFICOS

Gráfico 1. Selección de los pacientes casos a partir de la muestra inicial para la obtención de la muestra final



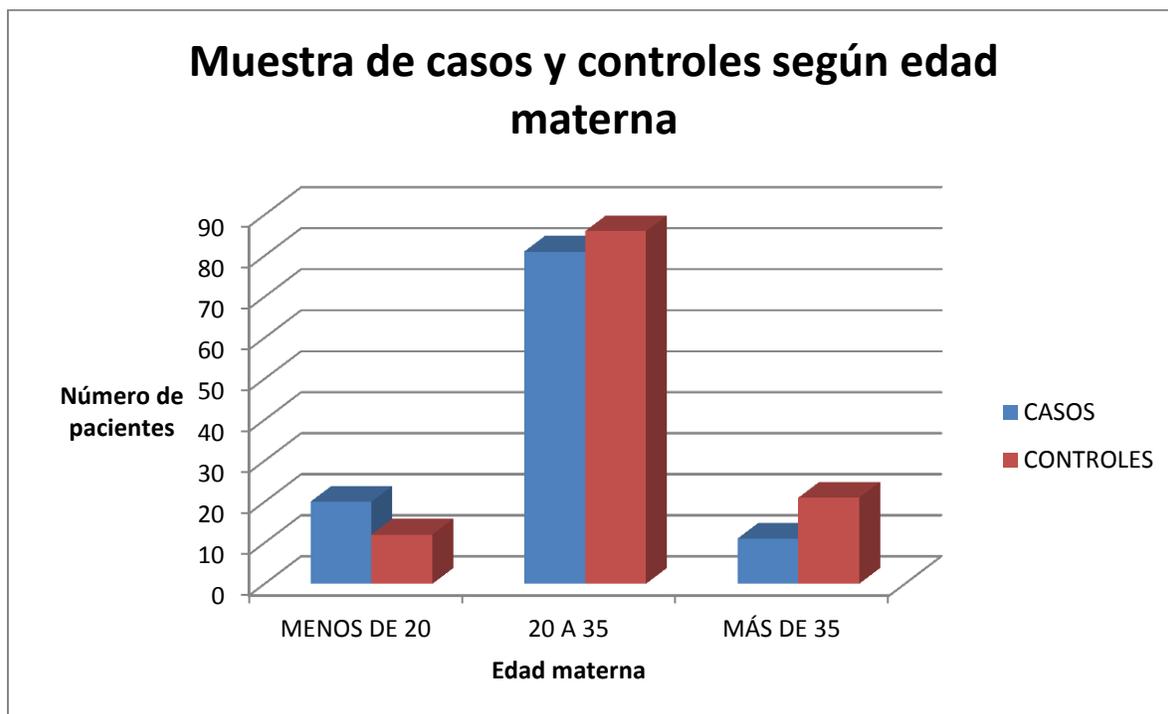
Fuentes: Base de datos del departamento de estadística del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” para los pacientes casos y del Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” para los pacientes controles comprendidos entre los años 2005 y 2010.

Tabla 1. Cuadro descriptivo de la muestra de casos obtenidos del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” y de los controles obtenidos del Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” entre los años 2005 a 2010

Características	Casos		Controles	
	Número	Porcentaje (%)	Número	Porcentaje (%)
Sexo				
Masculino	57	50.89	59	49.57
Femenino	55	49.11	60	50.42
Edad de Diagnóstico				
0 - 1	14	12	55	46
2 - 3	38	34	37	23
4 - 5	60	54	27	31

Fuentes: Base de datos del departamento de estadística del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” para los pacientes casos y del Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” para los pacientes controles comprendidos entre los años 2005 y 2010.

Gráfico 2. Muestra según edad materna de casos obtenidos del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” y de los controles obtenidos del Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” entre los años 2005 a 2010



Casos: Edad promedio 26.41 años (± 0.60 de error estándar)

Controles: Edad promedio 28.62 años (± 0.67 de error estándar)

Fuentes: Base de datos del departamento de estadística del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” para los pacientes casos y del Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” para los pacientes controles comprendidos entre los años 2005 y 2010.

Tabla 2. Muestra (n) de casos y controles según edad materna, ODDS RATIOS (OR), intervalos de confianza del 95% (95% IC) y p de significancia estadística para la relación entre edad materna al momento de la concepción y el riesgo de tener hijos con leucemia linfocítica aguda

	CASOS (n=112)		CONTROLES (n=119)		OR	95% IC	p
	Número	Porcentaje (%)	Número	Porcentaje (%)			
Edad materna							
< 20	20	18	12	10	1.93	0.89 - 4.18	0.087
20-35	81	72	86	72	1	0.56 - 1.78	0.992
> 35	11	10	21	18	0.5	0.23- 1.10	0.085

Fuentes: Base de datos del departamento de estadística del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” para los pacientes casos y del Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” para los pacientes controles comprendidos entre los años 2005 y 2010.

DISCUSIÓN

La Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO) definió a la edad materna avanzada como aquella mayor a 35 años⁽¹⁵⁾. El motivo por el cual se ha investigado la relación entre la edad materna avanzada y la leucemia linfocítica aguda como factor de riesgo es por la premisa teórica de que los daños genéticos se acumulan en las células germinativas⁽⁴⁻⁷⁾, transmitiendo mutaciones genéticas a la progenie cuales luego en la vida postnatal agregado a exposiciones ambientales, se manifiestan como leucemia linfocítica aguda⁽⁴⁾.

En nuestro estudio la edad materna avanzada no demostró ser un factor de riesgo estadísticamente significativo (p= 0.085, OR: 0.5, IC 95%: 0.23 - 1.10). Varios estudios han evidenciado que la edad materna

avanzada es un factor de riesgo para tener hijos con leucemia linfocítica aguda^(1,4,5,7,10,11). Sin embargo las explicaciones que se confieren a sus resultados son variadas. Un estudio realizado en varios estados de Estados Unidos establece que la relación de edad materna avanzada y cáncer en la niñez parece relacionarse más con un silenciamiento transcripcional en el ADN promotor que luego transmite a los hijos genes silenciados⁽⁵⁾. Según esta fuente, esto ocurre más en los oocitos de madres mayores que en los de las madres más jóvenes⁽⁵⁾. Otro estudio realizado en Washington en cambio establece que las mujeres mayores tienen un mayor tiempo de exposición a agentes ambientales como pesticidas cuales pueden estar relacionados con el desarrollo de leucemia en sus hijos⁽⁴⁾.

Según la Encuesta Demográfica de Salud Materna e Infantil realizada en el Ecuador en el 2004 por el Centro de Estudio de Población y Desarrollo Social (CEPAR) la edad más frecuente en que las mujeres de edad fértil en el Ecuador tienen su primer hijo es de 21.2 años⁽¹⁶⁾, una edad aproximada a la edad materna promedio al momento de la concepción que se encontró en nuestro estudio tanto en casos como en controles. Podría decirse entonces que la edad a la cual las mujeres en edad fértil en el Ecuador tienen hijos afecta de manera importante los resultados de nuestra investigación. Dentro del estudio también se analizó el riesgo que tenían los pacientes cuyas madres tenían menos de 20 años al momento de la concepción de padecer leucemia linfocítica aguda y se obtuvo un riesgo positivo que no fue estadísticamente significativo ($p = 0.098$, OR: 1.93, IC 95%: 0.89 - 4.18). Considerando esta información no podemos concluir que el tener una edad menor a 20 años conlleve un riesgo para tener un hijo con leucemia linfocítica aguda, más bien podríamos sugerir que los resultados fueron producto del azar o que hay otros factores no considerados dentro del diseño del estudio que confunden nuestros resultados⁽¹⁾. Un estudio hecho en Alemania encontró relación estadísticamente significativa entre una edad materna al momento de la concepción menor a 20 años y la leucemia linfocítica aguda, cual a diferencia de nuestro estudio contó con tamaños muestrales mucho mayores y además ajustó su análisis estadístico excluyendo factores de confusión dándole mayor poder estadístico a su resultado⁽¹³⁾. La asociación entre edades de 20

a 35 años al momento de la concepción y leucemia linfocítica aguda no representó ser factor de riesgo ni fue estadísticamente significativo ($p = 0.99$, OR: 1, IC 95%: 0.56 - 1.78). Muchos estudios no han asociado en este rango de edad^(7,9,10,13,14).

Dos estudios encontraron una asociación bimodal entre leucemia linfocítica aguda y tanto edad materna avanzada a la concepción como edades maternas menores a 20 años^(6,12). Uno de ellos, realizado en Estados Unidos explica este hallazgo estableciendo que los niños de madres mayores como de madres muy jóvenes están expuestos a condiciones ambientales similares in utero⁽¹²⁾.

En definitiva en cuanto a la edad materna el resultado de nuestro estudio como el de varios realizados previamente refleja inconsistencias por la incapacidad de determinar aún la relación entre el componente genético y la exposición ambiental como parte de la etiopatogenia de la leucemia⁽¹⁾.

Un apartado muy vinculado con nuestra investigación es el impacto que tiene el síndrome de Down en la relación entre edad materna avanzada y tener hijos con leucemia linfocítica aguda. Cuatro estudios determinaron que el síndrome de Down no puede explicar la relación que existe entre la edad materna avanzada y la leucemia linfocítica aguda^(4,10,12,13). En nuestro estudio de una muestra inicial de 123 pacientes se encontró que tan solo el 4% (5 pacientes) presentaron síndrome de Down concomitantemente con leucemia linfocítica aguda por lo que basándonos en este resultado podríamos concordar en que el síndrome de Down tampoco explica esta asociación en nuestra población.

Hay autores que han establecido que la leucemia linfocítica aguda se da más frecuentemente en pacientes de sexo masculino⁽¹⁻³⁾. En nuestro estudio no hubo diferencia importante en cuanto a sexo en los pacientes casos (50.89% de varones versus 49.11% de mujeres). También estos autores establecen que la leucemia linfocítica aguda se da más frecuentemente en edades de 2 a 5 años^(1,3,4). En nuestro estudio la edad más frecuente de diagnóstico correspondió al intervalo entre 4 a 5 años (54% de los casos).

Las limitaciones principales que presentó nuestro estudio fueron el tamaño muestral y la ausencia de información de los factores de confusión en los registros. El número bajo de casos nos proporcionó un

poder estadístico bajo para detectar asociaciones estadísticamente significantes⁽¹⁾. Varios estudios encontraron como factores confundidores a la edad paterna^(4,5,7,8,9,10,11,12), peso al nacer^(2,4,9,12,13) y paridad^(2,4,7,8,9,10,11,12,13,14), que eran considerados para ajustar sus análisis estadísticos. Los registros en los que nos basamos carecían de estas variables siendo que constituyen un sesgo importante para nuestra investigación.

Siendo que las neoplasias del sistema hematopoyético representan el 53% de los tumores en los pacientes pediátricos de 0 a 14 años en el Ecuador⁽¹⁷⁾, entre ellas la leucemia linfocítica aguda, investigaciones con tamaños muestrales mayores, un diseño prospectivo y con registros completos de variables confundidoras ayudarían a esclarecer potenciales exposiciones nocivas o factores asociados como la edad materna avanzada que se podrían evitar para disminuir el riesgo de enfermedad en los hijos⁽¹⁾.

CONCLUSIONES

La edad materna avanzada no demostró ser un factor de riesgo estadísticamente significativo en nuestro estudio para tener hijos con leucemia linfocítica aguda. Este resultado se encuentra influido por nuestro número muestral bajo, por la falta de ajuste de factores de confusión y por la edad más frecuente en la mujer en edad fértil de tener su primer hijo en nuestra población.

El hallazgo de que la edad materna joven demostrará ser un factor de riesgo en nuestro estudio se relaciona más a un producto del azar más que a una asociación significativa.

Se necesita un tamaño muestral mayor, la determinación de factores de confusión y su ajuste en el análisis estadístico y un diseño prospectivo para obtener resultados más concluyentes en cuanto a la edad materna avanzada y su relación con tener hijos con leucemia linfocítica aguda.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Belson M, Kingsley B, Holmes A 2007. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. *Environ Health Perspect* 115:138-145. Disponible en:
<http://ehp03.niehs.nih.gov/article/fetchArticle.action?articleURI=info:doi/10.1289/ehp.9023>
2. Matthew Zack, Hans-Olov Adami and Anders Ericson. Maternal and Perinatal Risk Factors for Childhood Leukemia. *Cancer Res* 1991;51:3696-3701. Disponible en:
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/51/14/3696#related-urls>
3. Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, and Hal B. Jenson, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th edition. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 2116-2120
4. Danise Podvin, Carrie M. Kuehn, Beth A. Mueller and Michelle Williams. Maternal and birth characteristics in relation to childhood Leukaemia. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 20 312–322. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879503>.
5. Kimberly J. Johnson, Susan E. Carozza, Eric J. Chow, Erin E. Fox, Scott Horel, Colleen C. McLaughlin, Beth A. Mueller, Susan E. Puumala, Peggy Reynolds, Julie Von Behren and Logan G. Spector. Parental age and risk of childhood cancer: A pooled analysis. *Epidemiology*. 2009 July ;20(4):475–483. Disponible en:
<http://publichealth.wustl.edu/people/Documents/JohnsonK%20Doc%202.pdf>
6. Milena Maria Maule, Loredana Vizzini, Kamila Czene, Olof Akre, and Lorenzo Richiardi. How the Effect of Maternal Age on the Risk of Childhood Leukemia Changed over Time in Sweden, 1960–2004. *Health Perspect* 117:299–302 (2009). doi:10.1289/ehp.11938 available via <http://dx.doi.org/>
7. Peggy Reynolds, Julie Von Behren, and Eric P. Elkin. Birth Characteristics and Leukemia in Young Children. *American Journal of Epidemiology*. Vol. 155, No. 7, 2002 Disponible en:
<http://aje.oxfordjournals.org/content/155/7/603.full.pdf>
8. Donny IM Wong and John D Dockerty. Birth characteristics and the risk of childhood leukaemias and lymphomas in New Zealand: a case-control study. *BMC Blood Disorders* 2006, 6:5doi:10.1186/1471-2326-6-5. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2326/6/5>
9. Xiaomei Ma, Catherine Metayer, Monique B. Does & Patricia A. Buffler. Maternal pregnancy loss, birth characteristics, and childhood leukemia (United States). *Cancer Causes and Control* (2005) 16:1075–1083. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/h4t3p76282jn228/>

10. John D Dockerty, Gerald Draper, Tim Vincent, Steve D Rowan and Kathryn J Bunch. Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relation to childhood cancers. *Int. J. Epidemiol.*(2001)30(6):1428-1437. Disponible en:
<http://ije.oxfordjournals.org/content/30/6/1428.short>
11. Feller M, Adam M, Zwahlen M, Brazzola P, Niggli F, et al. (2010) Family Characteristics as Risk Factors for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Population-Based Case-Control Study. *PLoS ONE* 5(10): e13156. doi:10.1371/journal.pone.0013156
12. Xiao Ou Shu, Dehui Han, Richard K. Severson, Zhi Chen, Joseph P. Neglia, Gregory H. Reaman, Jonathan D. Buckley & Leslie L. Robison. Birth characteristics, maternal reproductive history, hormone use during pregnancy, and risk of childhood acute lymphocytic leukemia by immunophenotype (United States). *Cancer Causes and Control* 13: 15–25, 2002. Disponible en:
<http://www.issues4life.org/pdfs/cancercausesandcontrol.pdf>
13. Schuz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *International Journal of epidemiology* 1999;28:631,639. Disponible en: <http://ije.oxfordjournals.org/content/28/4/631.full.pdf>
14. PA McKinney, E Juszcak, E Findlay, K Smith and CS Thomson. Pre- and perinatal risk factors for childhood leukaemia and other malignancies: a Scottish case control study. *British Journal of Cancer* (1999) 80(11),1844–1851. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2374272/pdf/80-6690609a.pdf>
15. Ataulla I. The older obstetric patient. *Current Obstet Gynaecol.* 2005;15:46-53. Disponible en:
<http://www.currentobgyn.org/article/S0957-5847%2804%2900121-0/pdf>
16. Encuesta Demográfica de Salud Materna e Infantil en el Ecuador 2004 (ENDEMAIN 2004). Centro de Estudio de Población y Desarrollo Social (CEPAR). Disponible en:
http://www.cepar.org.ec/endemain_04/nuevo05/informe/fecundidad/fec1.htm
17. Dra. Patricia Cueva Ayala, Dr. José Yépez Maldonado. *Epidemiología del Cáncer en Quito | 2003 – 2005. Registro nacional de tumores en quito/junio 2009.*
<http://www.sociedadecuatorianadeoncologia.org/pdf/epidemiologiaQuito0305.pdf>