



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Drogas legales e ilegales y riesgo de neuroblastoma  
en la descendencia: estudio de casos y controles**

**Dña. Virtudes Gomariz Peñalver  
2022**





# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

Tesis doctoral

### **Drogas legales e ilegales y riesgo de neuroblastoma en la descendencia: estudio de casos y controles**

**Dña. Virtudes Gomariz Peñalver**

Directores

**Dr. Juan Antonio Ortega García**

**Dr. Alberto Manuel Torres Cantero**

2022



## AGRADECIMIENTOS

A mi director Juan Antonio Ortega García, porque su vocación, estímulo, generosidad e insistencia ha sido el detonante para realizar y finalizar esta investigación.

A mi director Alberto Torres Cantero, por su seguimiento y acompañamiento académico hasta el final.

Al Programa de formación Ecosistemas Saludables, Neurodesarrollo Saludable del Plan Nacional sobre Drogas (PNSD), por el apoyo institucional y económico para poder llevar a cabo el trabajo de campo.

A la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), por su apoyo inicial al proyecto Medio Ambiente y Cáncer Pediátrico (MACAPE).

A la Asociación de Familiares de Niños con Cáncer de la Región de Murcia (AFACMUR) y a la Federación Española de Padres de Niños con Cáncer (FEPNC), por su apoyo al proyecto de seguimiento a los supervivientes de cáncer infantil.

A todos los profesionales sanitarios del equipo asistencial de Atención Primaria que han colaborado durante el periodo de estudio, por su implicación y dedicación altruista en la selección de los controles.

A mis compañeros y compañeras de la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica durante mi estancia académica y profesional, por el apoyo logístico, administrativo e investigador.

A Miguel Felipe Sánchez Sauco y Alicia Cánovas Conesa, por vuestra hospitalidad y cariño, os voy a tener presente siempre.

A Diana Carolina Jaimes y Glory Ann Rivera, por acompañarme cada día a pesar de la distancia.

A Josep Maria Doménech, por todos los conocimientos estadísticos compartidos.

A Jordi Fernández, por tu preocupación y por nuestra conversación que finalmente ha provocado un cambio de rumbo.

A mis padres, por cada oportunidad que me han brindado y por todo el apoyo incondicional.

A mi hermano, Antonio Gomariz Peñalver, por su ayuda constante, consejo y por ser un pilar muy importante en mi vida.

Al cada uno de los miembros restantes de mi familia y amigos/as, por acompañarme a lo largo del proceso.

Por último, un agradecimiento muy especial a todas las personas que han sido diagnosticadas de neuroblastoma, por ellas y para ellas.

# ÍNDICE

<b>LISTA DE TABLAS</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>10</b>
<b>ABREVIACIONES Y SÍMBOLOS</b>	<b>11</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>13</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>15</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>17</b>
1.1. Neuroblastoma: descripción general	19
1.2. Epidemiología	21
1.3. Factores de Riesgo	24
1.3.1. Factores genéticos	24
1.3.2. Factores geográficos, espaciotemporales y estacionales	25
1.3.3. Factores étnicos	28
1.3.4. Factores socioeconómicos	28
1.3.5. Factores infecciosos	29
1.3.6. Factores físicos	30
1.3.7. Exposiciones parentales ocupacionales	31
1.3.8. Factores gestacionales	32
1.3.9. Factores maternos y perinatales	34
1.4. Factores de Protección	35
1.4.1. Lactancia materna	35
1.4.2. Complementos vitamínicos gestacionales	36
<b>2. Hipótesis y Objetivos</b>	<b>39</b>
2.1. Hipótesis	41
2.2. Objetivos	41
2.2.1. Objetivo general	41
2.2.2. Objetivos específicos	41
<b>3. Métodos</b>	<b>43</b>
3.1. Diseño del estudio	45
3.2. Contexto	45
3.3. Participantes	47
3.3.1. Casos	47
3.3.2. Controles	47
3.4. Emparejamiento	48
3.5. Recogida de la información	48

3.6. Variables de interés	50
3.6.1. Variables respuesta	50
3.6.2. Variables de exposición	50
3.6.3. Variables confusoras	52
3.7. Fuentes de datos	56
3.8. Sesgos	57
3.9. Potencia del estudio	59
3.10. Exposiciones cuantitativas	60
3.11. Métodos estadísticos	60
3.12. Cuestiones éticas	60
<b>4. Resultados</b>	<b>63</b>
4.1. Participantes	65
4.2. Análisis estadístico	66
4.2.1. Análisis descriptivo univariante	66
4.2.2. Análisis multivariante	80
4.2.3. Análisis Multivariate Adaptative Regression Splines	82
<b>5. Discusión</b>	<b>85</b>
<b>6. Conclusiones</b>	<b>97</b>
<b>7. Bibliografía</b>	<b>101</b>
<b>8. Anexos</b>	<b>123</b>
Anexo A: Hoja explicativa y Consentimiento Informado	125
Anexo B: Historia Clínica Medioambiental Pediátrica	131
Anexo C: Hoja Verde Neuroblastoma	211
Anexo D: Carta de autorización del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	221
Anexo E: Carta de autorización de la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia	225

# LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Principales factores de riesgo constitucionales y medioambientales asociados al neuroblastoma _____	<b>24</b>
<b>Tabla 2.</b> Estudios ecológicos que han evaluado la detección de casos de neuroblastoma de manera espacial, espaciotemporal, temporal o estacional _____	<b>27</b>
<b>Tabla 3.</b> Variables seleccionadas para el emparejamiento _____	<b>69</b>
<b>Tabla 4.</b> Variables clínicas de casos y sociodemográficas de casos y controles _____	<b>69</b>
<b>Tabla 5.</b> Variables de exposición/confusión de casos y controles _____	<b>72</b>
<b>Tabla 6.</b> Drogas legales e ilegales en casos y controles _____	<b>78</b>
<b>Tabla 7.</b> Variables de exposición ajustadas por análisis emparejado _____	<b>81</b>

# LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Porcentaje de distribución del neuroblastoma según la localización del tumor y la edad al diagnóstico _____	<b>19</b>
<b>Figura 2.</b> Supervivencia libre de eventos de los pacientes con neuroblastoma según el perfil de riesgo A) del Grupo de Oncología Infantil y B) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos _____	<b>22</b>
<b>Figura 3.</b> Supervivencia de neuroblastoma a los 5 años de diagnóstico, por cohortes de año de incidencia _____	<b>23</b>
<b>Figura 4.</b> Principales apartados de la Historia Clínica Medioambiental Pediátrica _____	<b>46</b>
<b>Figura 5.</b> Diagrama de flujo de casos y controles _____	<b>65</b>
<b>Figura 6.</b> Regresión de la lactancia materna _____	<b>83</b>
<b>Figura 7.</b> Regresión de la dosis efectiva característica de radiación ionizante total previa al diagnóstico _____	<b>83</b>

# ABREVIACIONES Y SÍMBOLOS

**ADN:** ácido desoxirribonucleico

**AECC:** Asociación Española Contra el Cáncer

**Anti-H:** antihistamínicos

**ATC:** Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System

**CARM:** Comunidad Autónoma de la Región de Murcia

**C. A.:** Comunidad Autónoma

**CC. AA.:** Comunidades Autónomas

**CIE-10-ES:** Clasificación Internacional de Enfermedades – 10ª Revisión, Modificación Clínica

**Cig:** cigarrillos

**Dx:** diagnóstico

**EE. UU.:** Estados Unidos

**FIV:** Fecundación In Vitro

**FR:** Factores de Riesgo

**FUR:** Fecha de Última Regla

**g:** gramos

**GN:** ganglioneuroma

**GNB:** ganglioneuroblastoma

**H:** hombre

**HC:** Historia Clínica

**HCMAP:** Historia Clínica Medioambiental Pediátrica

**HCUVA:** Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

**IARC:** International Agency for Research on Cancer

**IC 95 %:** intervalo de confianza al 95 %

**ICCC-3:** International Classification of Childhood Cancer, Third Edition

**ICD-10-CM:** International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification

**ICD-O-3:** International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition

**ICSI:** IntraCytoplasmic Sperm Injection

**IQI:** intervalo intercuartil

**IQR:** amplitud intercuartil

**LM:** lactancia materna

**LMC:** lactancia materna completa

**LMT:** lactancia materna total

**M:** mujer

**MACAPE:** Medio Ambiente y Cáncer Pediátrico

**MANEUR:** Medio Ambiente y Neuroblastoma  
**MARS:** Multivariate Adaptive Regression Splines  
**mSv:** milisievert  
**NB:** neuroblastoma  
**NF1:** neurofibromatosis tipo 1  
**NMYC:** neuroblastoma -derived v- myc avian myelocytomatosis viral related oncogene  
**OR:** odds ratio  
**p:** nivel de significación  
**PLASECAP-MUR:** Programa de Largo Seguimiento de Supervivientes de Cáncer Pediátrico de la Región de Murcia  
**PN:** peso al nacimiento  
**RETI-SEHOP:** Registro Español de Tumores Infantiles  
**RI:** radiación ionizante  
**Rx:** radiografías  
**SD:** desviación estándar  
**Sem:** semana/s  
**SG:** semanas de gestación  
**SN:** Sistema Nervioso  
**SNC:** Sistema Nervioso Central  
**USNTP:** United States National Toxicology Program  
**X<sup>2</sup>:** chi-cuadrado de Pearson

# RESUMEN

**Introducción.** El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más común en la infancia y el cáncer más frecuente diagnosticado en el primer año de vida. A pesar de su importancia, la etiología del neuroblastoma y muchos de los factores de riesgo implicados en su patogénesis, son aún desconocidos. El objetivo de esta investigación es analizar la asociación entre la exposición a drogas legales e ilegales durante las diferentes etapas del embarazo y el riesgo de neuroblastoma en la descendencia.

**Métodos.** Se llevó a cabo un estudio observacional de casos y controles emparejados de manera individual, formado por casos incidentes menores de 15 años diagnosticados de neuroblastoma y controles sin la enfermedad, residentes en la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia y en otras Comunidades Autónomas de España. Los casos fueron identificados a través de la red “Medio Ambiente y Cáncer Pediátrico” y los menores sin la enfermedad fueron emparejados por fecha de nacimiento, sexo, etnia y municipio de nacimiento del caso. La información se recogió de manera retrospectiva entre 2004 y 2014.

**Resultados.** En los casos, las madres han presentado una historia reproductiva con dos o más abortos previos, embarazos poco planificados, tomaron más progestágenos al inicio del embarazo y consumieron menos ácido fólico y/o complementos vitamínicos durante la etapa periconcepcional y embarazo que las madres de los controles. Los pacientes con la enfermedad presentaron un mayor número de malformaciones/síndromes constitucionales, nacieron antes de la semana 37 de gestación y por cesárea, estuvieron expuestos a una mayor dosis efectiva de radiación ionizante de manera previa al diagnóstico/entrevista; presentaron una exposición mayor al humo ambiental de tabaco, de cannabis y alcohol intrauterino; y fueron amamantados durante menos semanas con lactancia materna completa que los controles. El modelo de regresión logística condicional reveló una asociación del desarrollo del neuroblastoma con el tabaquismo materno (OR = 1,058; IC 95 %: 1,021-1,096) y con la dosis efectiva de radiación ionizante procedente de fuentes médicas previa a la sospecha del diagnóstico (OR = 1,196; IC 95 %: 1,011-1,414), observándose un incremento del riesgo a partir de los 20 milisievert recibidos. También se encontró una asociación positiva con cualquier exposición al humo ambiental de cannabis durante el embarazo (OR = 4,108; IC 95 %: 1,212-13,921) y con la ingesta de tratamiento hormonal al inicio del periodo gestacional (OR = 9,325; IC 95 %: 1,509-57,621). En el análisis multivariante también se observó una asociación inversa o

protectora con el consumo de suplementos de ácido fólico durante el embarazo (OR = 0,939; IC 95 %: 0,898-0,982) y la duración de la lactancia materna completa (OR = 0,952; IC 95 %: 0,907-0,998), observando el efecto protector de la duración a partir de las 10 primeras semanas de lactancia materna completa.

**Conclusiones.** Los resultados del estudio sugieren que la exposición al humo ambiental de tabaco y cannabis durante el embarazo, la exposición a tratamientos hormonales al inicio de la gestación y la exposición a radiación ionizante procedente de pruebas médicas previa al diagnóstico, son factores de riesgo medioambientales que podrían contribuir al desarrollo del neuroblastoma en la descendencia. La duración del consumo de suplementos de ácido fólico durante el embarazo y de la lactancia materna completa, podrían actuar como factores preventivos o protectores asociados a un menor riesgo de desarrollar la enfermedad.

## DESCRIPTORES

Neuroblastoma, salud ambiental, factores de riesgo, factores protectores, estudios de Casos y Controles

# ABSTRACT

**Introduction.** Neuroblastoma is the most common extracranial solid tumor in childhood and the most common cancer diagnosed in the first year of life. Despite its importance, the etiology of neuroblastoma and many of the risk factors involved in its pathogenesis are still unknown. The objective of this research is to analyze the association between exposure to legal and illegal drugs during the different stages of pregnancy and the risk of neuroblastoma in the offspring.

**Methods.** We carried out an observational study of individually matched cases and controls consisting of incident cases under 15 years of age diagnosed with neuroblastoma and control cases without the disease. All cases and controls resided in the Autonomous Community of the Region of Murcia and in other Autonomous Communities of Spain. Cases and controls were identified through the "Environment and Pediatric Cancer" hospital network and the minors without the disease were matched by date of birth, sex, ethnicity, and municipality of birth. The information was collected retrospectively between 2004 and 2014.

**Results.** For these cases, we found that mothers 1) had two or more previous abortions, 2) they noticed later about their pregnancy, 3) they took more progestogens at the beginning of pregnancy and 4) they consumed less folic acid and/or vitamin supplements during the preconception stage and pregnancy than the mothers of the controls. Patients with the disease showed the following common patterns: 1) they presented a greater number of constitutional malformations/syndromes, 2) they were born before week 37 of gestation and by cesarean section, 3) they were exposed to a higher effective dose of ionizing radiation prior to diagnosis/interview; 4) they had a higher exposure to environmental tobacco smoke, cannabis and intrauterine alcohol; and 5) they were breastfed for fewer weeks with full breastfeeding than controls. The conditional logistic regression model showed an association of neuroblastoma development with maternal smoking (OR = 1.058; 95 % CI: 1.021-1.096) and with the effective dose of ionizing radiation from medical sources prior to the suspicion of the diagnosis (OR = 1.196; 95 % CI: 1.011-1.414), observing an increased risk from 20 millisievert received. A positive association was also found with any exposure to environmental cannabis smoke during pregnancy (OR = 4.108; 95 % CI: 1.212-13.921) and with the intake of hormonal treatment at the beginning of the gestational period (OR = 9.325; 95 % CI: 1,509-57,621). In the multivariate analysis, an inverse or protective association was also observed with the consumption of folic acid supplements during pregnancy (OR = 0.939; 95 % CI: 0.898-0.982) and the duration of full

breastfeeding (OR = 0.952; CI 95 %: 0.907-0.998), observing the protective effect of the duration from the first 10 weeks of full breastfeeding.

**Conclusions.** The results of study suggest that 1) the exposure to environmental tobacco and cannabis smoke during pregnancy, 2) exposure to hormonal treatments at the beginning of pregnancy, and 3) exposure of the child to ionizing radiation from medical tests prior to diagnosis, are environmental risk factors that could contribute to the development of neuroblastoma in the offspring. The duration of the consumption of folic acid supplements during pregnancy and full breastfeeding, could act as a preventive or protective factors associated with a lower risk of developing the disease.

## DESCRIPTORS

Neuroblastoma, environmental health, risk factors, protective factors, Case-Control studies

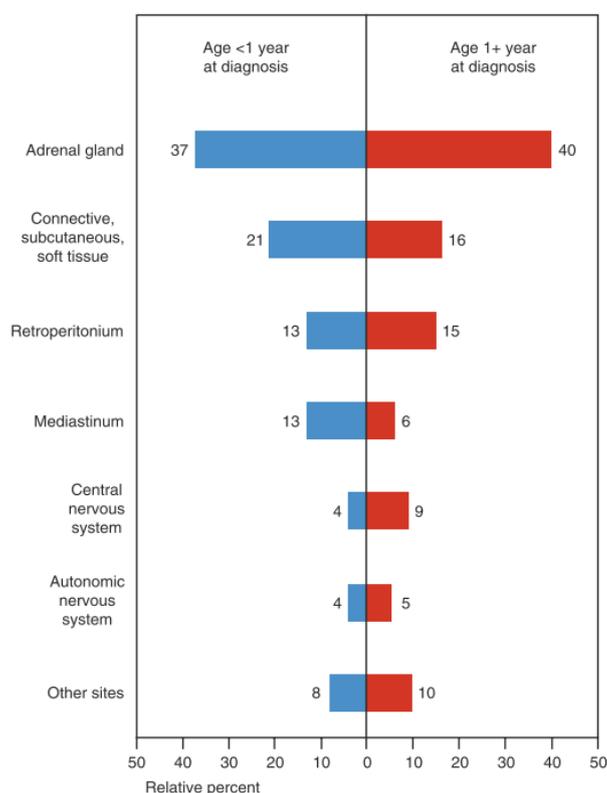
# **1. Introducción**



## 1.1. Neuroblastoma: descripción general

El Neuroblastoma (NB) es el tumor sólido extracraneal más común en la infancia y el cáncer más frecuente diagnosticado en el primer año de vida<sup>1</sup>. Es un cáncer embrionario que afecta al sistema nervioso simpático, cuyo origen se encuentra en las células nerviosas primitivas, llamadas neuroblastos<sup>2</sup>. Durante el periodo embrionario, normalmente los neuroblastos crecen y maduran hasta convertirse en células nerviosas funcionales, pero en el NB se transforman en células cancerosas que migran desde la cresta neural a lo que finalmente serán los ganglios simpáticos y la médula adrenal. Por este motivo, los tumores pueden asentarse en las glándulas suprarrenales o en los ganglios simpáticos a lo largo del eje espinal, desde el cuello hasta la zona sacra<sup>3</sup>.

En la **figura 1** se puede observar el porcentaje de distribución del NB según la localización del tumor y la edad al diagnóstico<sup>4</sup>.



**Figura 1.** Porcentaje de distribución del neuroblastoma según la localización del tumor y la edad al diagnóstico.

La mayoría de las veces, el NB se empieza a desarrollar en el tejido embrionario de las glándulas suprarrenales. De manera general, los nódulos neuroblásticos que están presentes en la glándula suprarrenal en la vida fetal, regresan espontáneamente a las 17-18 semanas de

gestación. La persistencia de algunos de estos nódulos origina el desarrollo tumoral. El desequilibrio que se produce en su maduración o diferenciación puede ocurrir en diferentes etapas, originándose a partir de esto, los distintos grados de madurez del tumor. Al igual que otros tipos de cáncer, el NB también se puede extender mediante metástasis a otras zonas de cuerpo, cómo son los ganglios linfáticos, el hígado, la piel y los huesos<sup>5</sup>. En ocasiones, mediante ecografía prenatal, es posible observar la tumoración a partir de las 26 semanas de gestación<sup>6</sup>.

El término “neuroblastoma” se usa comúnmente para describir un espectro de tumores neuroblásticos que incluyen los NB (el tipo más común), los ganglioneuroblastomas (GNB) y los ganglioneuromas (GN)<sup>7</sup>. Como hemos mencionado anteriormente, desde el punto de vista histológico, estos tumores neuroblásticos conforman un espectro de neoplasias que reflejan diferentes etapas de maduración y diferenciación de los neuroblastos. Por un lado, estos tumores pueden ser benignos, como el GN, un tumor maduro y bien diferenciado compuesto en su totalidad por células ganglionares maduras y células de Schwann. Por otro lado, también pueden ser malignos como el NB que, siendo la forma menos diferenciada e inmadura, está formado principalmente por neuroblastos malignos y, el GNB, un tumor con ambos tipos de células maduras e inmaduras, ambos con capacidad de metastatizar<sup>2</sup>.

El NB tiene un comportamiento biológico heterogéneo, debido en parte por surgir de un tejido inmaduro que está experimentando una diferenciación muy rápida durante el desarrollo fetal. Es, por un lado, la neoplasia con más alta tasa de regresión espontánea que existe y maduración a formas benignas (GN y GNB), incluso presentando enfermedad metastásica y, por otro lado, uno de los tumores con más alta tasa de mortalidad por su escasa respuesta al tratamiento.

Por su amplio espectro de presentación clínica, características biológicas y pronóstico, algunos lo han llamado el “tumor enigmático”, porque es uno de los pocos tumores que ha engendrado fascinación y frustración tanto en la investigación clínica como en la oncología pediátrica, siendo uno de los grandes retos debido a que el tumor involuciona hasta desaparecer pre o postnatalmente, y que a pesar de los avances terapéuticos, no se han alcanzado logros significativos en la supervivencia de pacientes mayores de un año con enfermedad avanzada.

El espectro de neoplasias mencionado anteriormente y sus subtipos histológicos, se correlacionan con factores clínico-biológicos para estratificar a los pacientes y adaptar las terapias. El tratamiento irá desde la observación aislada hasta las terapias con cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia, de manera que los tumores menos diferenciados se asocian con etapas avanzadas y tienen un comportamiento clínico más agresivo<sup>8</sup>.

Mediante la comprensión del uso de factores clínicos, patológicos y genéticos, se ha podido llegar a clasificar a los pacientes en grupos de muy bajo, bajo, intermedio y alto riesgo. Esto permite seleccionar la intensidad de la terapia más apropiada en cada caso<sup>9</sup>.

## 1.2. Epidemiología

En concreto, en América del Norte se diagnostican más de 650 casos al año en niños/as menores de 15 años<sup>10,11</sup>. La prevalencia es de aproximadamente un caso por cada 7000 nacidos vivos<sup>12</sup>.

En los países de altos ingresos, el NB representa entre el 6-9,7 % de todos los cánceres pediátricos<sup>13-17</sup>, mientras que en los países de medianos y bajos ingresos que tienen un registro de base poblacional representa el 1-3 %. A pesar de esta información, la verdadera incidencia en la mayoría de estos países es desconocida<sup>18</sup>.

A nivel mundial, el NB representa generalmente el segundo tumor sólido más común después de los tumores del sistema nervioso central (SNC)<sup>4,16,17,19-21</sup>.

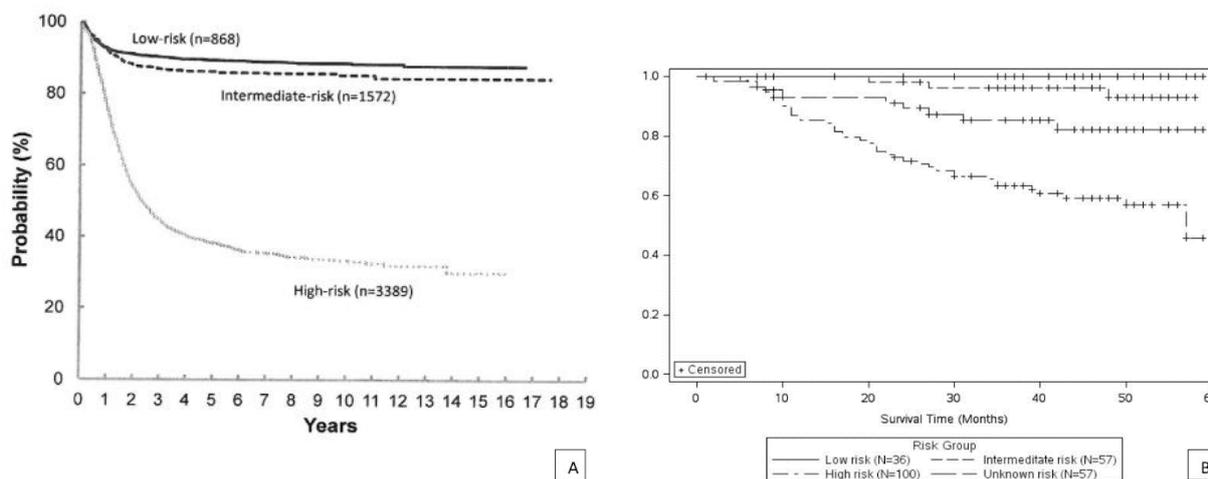
En América del Norte y Europa, la incidencia es de 10,5 casos por millón de niños/as menores de 15 años, siendo ligeramente más común en niños que en niñas, con una razón por sexo (Hombre [H]/Mujer [M]) de 1,2:1,0<sup>4,5,13,22</sup>. Esta incidencia es similar en las naciones industrializadas<sup>19</sup>.

La tasa de incidencia y la probabilidad de desarrollar NB varía según la edad. El mayor número de casos son detectados en el período perinatal y posteriormente van disminuyendo de manera constante en los primeros 10 años de vida<sup>8,23</sup>. Entre el 30-40 % de los pacientes son diagnosticados en el primer año de vida<sup>7,24</sup>, entre el 80-90 % en menores de cinco años<sup>3,24</sup> y menos del 5 % en pacientes de más de 10 años<sup>7,24,25</sup>. La mediana de edad en el diagnóstico es de alrededor de 18 meses<sup>7,25</sup>.

El NB es el tipo de cáncer más frecuente en niños/as menores de un año, en los que la tasa de incidencia es casi el doble al compararlo con la tasa de leucemia infantil<sup>8</sup>. El NB raramente ocurre en adolescentes y adultos jóvenes, pero en estos grupos de pacientes, tiende a ser una enfermedad con peor pronóstico<sup>8,23</sup>.

En cuanto a la mortalidad, a nivel mundial el NB es el responsable del 15 % de todas las muertes de cáncer pediátrico relacionadas con tumores sólidos en niños/as menores de 15 años<sup>3,26</sup>. Esto se debe, a que la supervivencia global a los 5 años en pacientes con riesgo bajo e intermedio es superior al 90 %, con intervenciones quirúrgicas o médicas relativamente mínimas. En contraste, con la supervivencia a largo plazo para los pacientes de alto riesgo, la cual, sigue

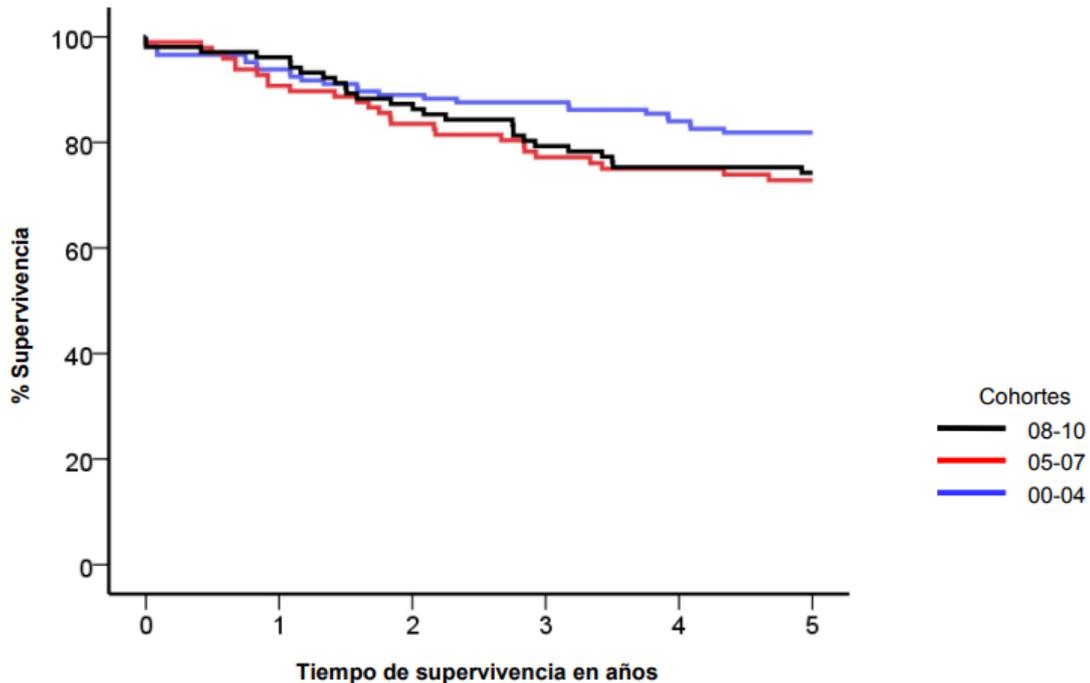
siendo entre el 40-50 % a pesar de los tratamientos intensivos y de la incorporación de inmunoterapias. En la **figura 2** se puede observar la supervivencia libre de eventos según la estratificación de riesgo del Grupo de Oncología Infantil y, los resultados obtenidos, basados en los datos poblacionales del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (EE. UU.)<sup>27,28</sup>.



**Figura 2.** Supervivencia libre de eventos de los pacientes con neuroblastoma según el perfil de riesgo **A)** del Grupo de Oncología Infantil y **B)** del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.

En España, según el Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP), durante el periodo de tiempo correspondiente a 1980-2016, se registraron 2579 casos de NB en niños/as menores de 15 años. Esta enfermedad representa el 9,4 % de todos los cánceres pediátricos, siendo el cuarto tipo más frecuente después de las leucemias, los tumores del SNC y los linfomas. La tasa de incidencia nacional registrada es de 12,9 casos por millón de niños/as menores de 15 años<sup>29</sup>, mientras que la tasa de incidencia de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia (CARM) es de 10,9<sup>30</sup>.

A nivel nacional, el NB es ligeramente más común en niños que en niñas, con una razón por sexo (H/M) de 1,1:1,0. El 40,1 % de los pacientes son diagnosticados en el primer año de vida, el 86,5 % en menores de cinco años y el 2,5 % en pacientes de más de 10 años, siendo la mediana de edad al diagnóstico de 18 meses. Por otra parte, y como se puede observar en la **figura 3**, la supervivencia de NB a los 5 años del diagnóstico analizada durante el periodo de 2000 a 2010 por cohortes de año de incidencia en España, se encuentra entre el 74-82 %. Si se comparan las distintas cohortes, se puede observar que las dos últimas en el tiempo (2005-2010), presentan peor supervivencia<sup>29</sup>.



**Figura 3.** Supervivencia de neuroblastoma a los 5 años de diagnóstico, por cohortes de año de incidencia. (0-14 años, 2000-2010).

Durante las últimas décadas, a través de numerosos estudios se han logrado avances considerables en la comprensión biológica y el manejo clínico del NB. Entre los que podemos mencionar, se encuentra la importancia del contenido de ADN tumoral, la amplificación del oncogén NMYC y la eliminación del cromosoma 1 para predecir el resultado de los pacientes, el impacto de la detección masiva en Japón y en otros lugares, las mejoras en el manejo clínico y las secuelas neurológicas de estos tumores y su tratamiento<sup>31</sup>. A pesar de estos avances, la detección temprana no ha demostrado mejorar la mortalidad y, la búsqueda de marcadores tumorales en niños/as pequeños/as, no ha mejorado la supervivencia.

Por esta razón, no se debe olvidar que todas las neoplasias son resultado de la interacción variable entre dos clases de determinantes, genéticos y medioambientales; y que el cáncer sigue siendo la primera causa de mortalidad por enfermedad durante la etapa pediátrica. Los conocimientos sobre la etiología del cáncer pediátrico en general y del NB en particular, son escasos, siendo esto condición indispensable para su prevención<sup>32</sup>.

Como se ha mencionado anteriormente y a pesar de su importancia, la etiología del NB y muchos de los factores de riesgo (FR) implicados en su patogénesis, son aún desconocidos. Por este motivo, para mostrar el panorama ante el que nos encontramos, a continuación, se procede

a comentar los estudios epidemiológicos más relevantes que se han realizado hasta la fecha, sobre los **principales factores de riesgo y de protección asociados al desarrollo del NB (Tabla 1)**<sup>33</sup>.

**Tabla 1.** Principales factores de riesgo constitucionales y medioambientales asociados al neuroblastoma.

Factores genéticos
Anomalías cromosómicas constitucionales
Neuroblastoma hereditario
Factores geográficos
Factores étnicos
Factores socioeconómicos
Factores infecciosos
Factores físicos
Exposiciones parentales ocupacionales
Factores gestacionales
Terapia hormonal/enfermedades subyacentes
Otros fármacos gestacionales
Factores maternos y perinatales
Factores preventivos
Lactancia materna
Complementos vitamínicos gestacionales

### 1.3. Factores de Riesgo

#### 1.3.1. Factores genéticos

La mayoría de los NB son esporádicos (98-99 %), pero se conoce que ocasionalmente (1-2 %) presentan un patrón de herencia familiar autosómico dominante. Estos casos, suelen manifestarse como tumores primarios suprarrenales multifocales y/o bilaterales, con una edad media de diagnóstico de 9 meses<sup>34</sup>. Sin embargo, los factores genéticos conocidos, representan menos del 10 % de la carga del NB, no pudiendo explicar completamente dicha predisposición genética, el origen de la enfermedad<sup>35</sup>.

Los estudios de concordancia de gemelos ayudan a evaluar la contribución de los factores genéticos en los cánceres infantiles. Dos estudios con una década de diferencia reportaron concordancia, exclusivamente, en gemelos monocigóticos y en tumores malignos hematológicos, descartando la posible concordancia en el NB<sup>36,37</sup>. Se ha sugerido que el NB puede ocurrir en pacientes con otros trastornos de la cresta neural, como son el síndrome de Turner<sup>38</sup>, enfermedad de Hirschsprung<sup>39</sup>, síndrome de hipoventilación central congénita y la neurofibromatosis tipo 1 (NF1)<sup>40-42</sup>. Estos trastornos, pueden causar una predisposición genética

para el NB, aunque existen datos contradictorios en cuanto a si las mutaciones de la línea germinal NF1, puedan estar asociadas o no, con un mayor riesgo de desarrollar NB en la descendencia<sup>43,44</sup>. Por último, se debe mencionar que diferentes estudios han detectado casos de NB en otros síndromes de cáncer familiar, incluyendo el síndrome de Beckwith-Wiedemann, Li Fraumeni, Noonan, algunos subtipos de anemia de Fanconi y algunos síndromes de rotura de cromosomas<sup>45-49</sup>.

### *1.3.2. Factores geográficos, espaciotemporales y estacionales*

Estudios sobre las variaciones geográficas del cáncer infantil en general, o aquellos que involucran el esquema estándar de la Clasificación Internacional del Cáncer Infantil (ICCC-3, por sus siglas en inglés, International Classification of Childhood Cancer, Third Edition)<sup>50</sup>, son realmente pocos, porque existen verdaderas dificultades para obtener resultados, debido principalmente, a que es difícil poder comparar las diferencias de incidencia entre países industrializados y subdesarrollados, dado que las tasas de incidencia de base poblacional en el último grupo mencionado, son poco fiables o inexistentes porque no disponen de un registro de cáncer o presentan una baja cobertura de registro. Además, en algunos países es imposible realizar un diagnóstico anatomopatológico, provocado por las deficiencias estructurales sanitarias que presentan<sup>33</sup>.

En 2018, un estudio canadiense indica que la incidencia de NB durante el periodo de estudio correspondiente a 1992-2010 en niños/as menores de 5 años, aumentó de manera significativa, siendo este incremento similar a los patrones observados en Europa<sup>51</sup>. El uso de técnicas de diagnóstico avanzadas y la detección de tumores latentes o asintomáticos, puede haber contribuido al aumento observado en la incidencia<sup>52,53</sup>.

Ante los problemas reseñados, es imposible determinar si las diferencias de incidencia de NB pueden tener un significado etiológico o si, por el contrario, son consecuencia de los problemas comentados anteriormente.

Además, algunos estudios publicados durante las últimas dos décadas han realizado estudios ecológicos para ver si los resultados obtenidos permiten generar nuevas hipótesis para futuras investigaciones de mayor especificidad, enfocadas en el estudio de factores de riesgo y de la etiología de la enfermedad. Se identificaron cinco estudios sobre detección de casos de forma espacial, espaciotemporal y/o temporal, y tres estudios sobre variabilidad estacional. En la **tabla**

2 se expone de forma resumida, los estudios ecológicos que evalúan los diferentes tipos de detección de casos. La metodología de los diferentes estudios es diversa<sup>54-61</sup>.

Dos estudios recientes realizados en Inglaterra y España, en concreto este último en la Región de Murcia, no han encontrado evidencia de espacio-tiempo basados en el momento del nacimiento y/o diagnóstico entre los casos de NB<sup>54,55</sup>. En cambio, un estudio anterior realizado en España por el mismo equipo de investigación, si encontró por primera vez evidencia de clúster espaciotemporal basado en el momento del diagnóstico<sup>56</sup>. Recientemente, dos estudios realizados en Inglaterra y Argentina encontraron diferencias significativas en cuanto a la detección temporal y/o espaciotemporal de NB<sup>57,58</sup>.

A la vista de los resultados, estas herramientas pueden ser utilizadas en diferentes escalas y, de esta forma, comprender un poco más la dinámica epidemiológica de esta enfermedad pediátrica, siendo en general muy útil para monitorizar la salud poblacional. No obstante, aunque algunos estudios han considerado los análisis de la estacionalidad, un importante estudio realizado en EE. UU. no encontró variaciones estacionales en el mes de diagnóstico<sup>59</sup>.

Por otro lado, otro estudio realizado en Italia no encontró una variación estacional general de la fecha de nacimiento o del diagnóstico, pero si informó sobre una variación estacional del nacimiento en el subgrupo de pacientes con enfermedad en estadio 4S. Este estadio, es un caso especial de enfermedad metastásica que puede regresar espontáneamente y se suele diagnosticar antes del año de edad<sup>60</sup>. Para finalizar, una publicación de Corea del Sur reportó diferencias estadísticamente significativas para la estación de invierno. Es decir, más pacientes fueron diagnosticados de NB en invierno<sup>61</sup>.

**Tabla 2.** Estudios ecológicos que han evaluado la detección de casos de neuroblastoma de manera espacial, espaciotemporal, temporal o estacional.

Referencia, año y lugar	Periodo de realización	Enfermedad a estudio	Sujetos	Intervalo Edad	Recolección información	Exposición evaluada	Resultados principales
Ross JA, et al. 1999. EE. UU.	1989-1991	Cáncer pediátrico	20 949 casos cáncer pediátrico. 1495 casos NB	0-19 años	Fecha de diagnóstico	Variación estacional	Variación estacional no significativa
McNally RJ, et al. 2003. Noroeste Inglaterra	1954-1998	Tumores sólidos (distintos del SNC)	287 casos NB	0-14 años	Dirección al nacimiento/ diagnóstico	Variación espaciotemporal	Clúster espaciotemporal no significativo
Ortega-García JA, et al. 2011. Región de Murcia	1998-2009	Tumores Sistema nervioso (SN)	125 casos tumores SN. 29 casos NB	0-14 años	Dirección al diagnóstico	Variación espacial/ espaciotemporal	Clúster espaciotemporal
Parodi S, et al. 2013. Italia	1980-2010	NB	2756 casos NB: 8,5 % NB 4S	0-14 años	Fecha de Nacimiento/ diagnóstico	Variación estacional	Variación estacional no significativa. Variación estacional significativa (verano) en subgrupo NB 4S
Muihead C, et al. 2015. Norte Inglaterra	1968-2011	Tumores neuroblásticos	227 casos NB	0-24 años	Dirección al diagnóstico	Variación temporal	Clúster temporal
Ortega-García, JA, et al. 2016. Municipio de Murcia	1998-2013	Cáncer pediátrico	255 casos cáncer pediátrico. 14 casos NB	0-14 años	Dirección al diagnóstico	Variación espacial/ espaciotemporal	Clúster no significativo
Agost, L. 2016. Argentina	2004-2013	Cáncer pediátrico	1098 casos cáncer pediátrico	0-14 años	-	Variación espacial/ espaciotemporal/ temporal	Clúster espaciotemporal/ temporal
Shim, KS. 2017. Corea del Sur.	2009-2013	Enfermedades malignas infantiles	9085 casos enfermedad maligna	0-20 años	Fecha de diagnóstico	Variación estacional	Variación estacional significativa (invierno)

Elaboración propia.

### 1.3.3. Factores étnicos

Hoy en día, contamos con muy pocas publicaciones que hayan contemplado el factor raza/etnia en la etiología del desarrollo de tumores embrionarios como el NB. Estudios de origen americano, indican que los niños/as de raza negra diagnosticados de NB, presentan mayor incidencia en comparación con los niños/as de raza blanca<sup>62</sup>. Estos hallazgos, confirman los datos previos publicados de manera monográfica por el Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU.<sup>4</sup>. Otras publicaciones no estudian incidencia, e indican que los pacientes negros y nativos americanos presentan mayor prevalencia en NB de alto riesgo, en comparación con la población blanca y, además, los niños/as de raza negra presentaban una supervivencia libre de eventos a los 5 años significativamente peor<sup>63</sup>. En cambio, otros estudios epidemiológicos que contemplan el factor étnico dentro de sus variables han mostrado resultados contradictorios y no concluyentes<sup>52,64</sup>. La indicación de una tasa mayor de incidencia en pacientes blancos, respecto a negros y a hispanos, puede ser debida a una mayor vigilancia médica<sup>65</sup>.

### 1.3.4. Factores socioeconómicos

Diversos estudios han barajado que la educación materna podría ser un factor importante para el riesgo de NB, obteniendo resultados totalmente contradictorios. Un metaanálisis realizado en 2012 exploró la relación en seis artículos originales realizados entre 2001-2008 y no encontraron una asociación marcada en ninguna de las diferentes etapas educativas de la madre<sup>66</sup>. En contraste, un estudio estadounidense de base poblacional encontró probabilidades más bajas de enfermedad entre las mujeres que habían realizado exclusivamente estudios primarios<sup>67</sup>.

Por otra parte, dos estudios realizados en EE. UU. y Dinamarca observaron una relación inversa entre el estado socioeconómico y la incidencia de NB. En cambio, estos resultados no pueden ser concluyentes, dado que ambos países no disponen de cobertura universal de atención médica<sup>68,69</sup>. Finalmente, un primer informe que exploró las variaciones geográficas en la incidencia de tumores embrionarios y las diferencias de nivel socioeconómico en un país emergente de ingresos medios como es Brasil, reportó que las mayores tasas de incidencia de NB se correlacionaron con ciudades brasileñas que tenían alto nivel socioeconómico<sup>14</sup>. En cambio, un estudio que emplea por primera vez análisis multinivel para examinar las asociaciones entre el nivel socioeconómico y la incidencia de cáncer infantil, en general, no obtiene una asociación fuerte, más allá del patrón social de las exposiciones demográficas y durante el embarazo que actualmente están establecidas<sup>70</sup>.

### 1.3.5. Factores infecciosos

Aunque han existido pocas publicaciones que analicen el NB y las infecciones maternas, se ha sugerido un posible vínculo entre la infección materna durante la gestación y el desarrollo de tumores sólidos como el NB<sup>71</sup>. Se han identificado dos estudios que encontraron que las infecciones vaginales y las enfermedades de transmisión sexual, se asociaron positivamente con el NB<sup>72,73</sup>. En cambio, el segundo estudio, no encontró asociación para la vaginitis<sup>73</sup>. No obstante, se debe tener presente, que las enfermedades de transmisión sexual están asociadas con determinados factores de riesgo que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad, como el consumo de drogas ilegales, alcohol, etc., pudiendo existir confusión en estos estudios<sup>74,75</sup>. Además, no se ha demostrado que exista asociación del NB con la historia clínica (HC) de la madre sobre influenza, virus del tracto urinario, fiebre e infecciones virales<sup>67,73,76</sup>.

Para finalizar, una investigación ecológica llevada a cabo en el norte de Inglaterra comparó la incidencia anual de NB con tasas anuales de enfermedades infecciosas comunitarias durante el embarazo y cerca del nacimiento, como la influenza, el sarampión, la tos ferina, la escarlatina, la ictericia infecciosa y la meningitis aguda, pero no encontró asociación<sup>77</sup>.

En cuanto a las infecciones infantiles, en el año 1982, un estudio ya mencionaba que se habían notificado muy pocos casos neonatales donde, se hubieran asociado determinados agentes infecciosos del paciente con el NB<sup>78</sup>. Más de tres décadas después, sigue sin establecerse un patrón claro entre las enfermedades infecciosas comunes de la infancia y la enfermedad de estudio. Se identificaron varias publicaciones que estudiaron las exposiciones infecciosas infantiles. La primera de ellas reportó que, en niños/as mayores de un año, con un historial clínico de infecciones específicas, como son la varicela, paperas y sarampión, se encontró una asociación protectora de dosis respuesta, en cambio, no encontró ninguna asociación entre la asistencia a la guardería o jardín de infancia y el NB<sup>79</sup>. En el resto de publicaciones se investigó el posible papel del poliomavirus BK, el cual puede actuar como cofactor en los procesos de iniciación, desarrollo y progresión de algunas neoplasias humanas, siendo los resultados no concluyentes<sup>80-82</sup>. Sin embargo, el citomegalovirus humano puede proporcionar mecanismos para la transformación oncogénica, oncomodulación y la evasión inmune de células tumorales, siendo lo anteriormente mencionado muy importante para la patogénesis del NB. La infección activa por este tipo de virus se ha relacionado con la recaída del NB, notificándose partículas virales en la orina, anticuerpos específicos y ADN en sangre en el momento del diagnóstico<sup>83,84</sup>. Así mismo, células de NB *in vitro* infectadas con citomegalovirus a largo plazo, presentan una expresión mejorada de NMYC<sup>85,86</sup>, indicativo de asociación con tumores agresivos, poco

diferenciados, que progresan rápidamente y que tienen un pronóstico desfavorable<sup>8</sup>. El citomegalovirus humano infecta entre el 70-90 % de la población mundial y se encuentra en el 0,5-2,2 % de los recién nacidos, lo que la convierte en la infección viral congénita más común. El virus se propaga a través de todos los fluidos corporales y establece una infección latente o persistente de por vida. La reactivación de la latencia parece ser provocada por la inflamación que el virus puede iniciar por sí mismo, al inducir la producción de citoquinas y quimioquinas y al aumentar la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas, que inducen la expresión de 5-lipoxigenasa y ciclooxigenasa-2<sup>87,88</sup>. Las proteínas del citomegalovirus controlan la diferenciación celular, la proliferación y las funciones epigenéticas, inducen la migración y la angiogénesis, inhiben la apoptosis y controlan las funciones inmunológicas que ayudan a las células tumorales infectadas con virus a evitar la detección y eliminación por parte del sistema inmunológico y a una replicación viral eficiente. Una relación entre la infección y citomegalovirus se propuso previamente, pero no se demostró en muestras de tejido tumoral<sup>84,89</sup>. Un estudio realizado en 2013, sospecha que el citomegalovirus está presente en una población de células madre dentro del tumor. Esta publicación junto con otras previas, informan que la infección por citomegalovirus evita la diferenciación de las células progenitoras neuronales<sup>90-93</sup> y, que este hecho, puede ser un paso hacia la transformación de tumores en individuos genéticamente predispuestos. Por lo tanto, los resultados sugieren que el citomegalovirus puede desempeñar un papel en la patogenicidad del NB, representando un objetivo terapéutico importante<sup>90</sup>.

### 1.3.6. Factores físicos

La radiación ionizante (RI) es uno de los FR que está establecidos como tal, con una evidencia consistente. Tres estudios no encontraron asociación entre la exposición materna a la RI durante el embarazo y el NB<sup>94,95</sup>, incluido un estudio que realizó un análisis detallado del período de tiempo de exposición, en el que no se encontró un gradiente consistente de dosis-respuesta basado en el número de pruebas diagnósticas<sup>96</sup>. No obstante, un único estudio examinó el historial radiológico del paciente y no encontró ninguna asociación<sup>97</sup>.

Por el contrario, un estudio de base poblacional en el estado de Nueva York encontró un riesgo elevado de NB cuando las madres se habían realizado una radiografía durante el embarazo<sup>67</sup> y, un estudio de cohortes procedente del Estudio de infancia y medio ambiente de Japón demostró por primera vez, una posible asociación entre la exposición ocupacional materna de profesionales sanitarias a RI y la aparición de NB en la descendencia<sup>98</sup>.

### 1.3.7. Exposiciones parentales ocupacionales

Los estudios de casos y controles que investigaron los vínculos entre las exposiciones ocupacionales parentales y el riesgo de NB en la descendencia se basaron en exposiciones autoinformadas mediante entrevistas o exposiciones inferidas a partir de la información del puesto de trabajo. Estudios con un tamaño muestral pequeño sugirieron un incremento en el riesgo para diversos grupos industriales y ocupacionales amplios. Se asociaron los trabajos de agricultura, de montaje y de electricidad, dando lugar a especulaciones sobre la influencia de campos electromagnéticos y plaguicidas<sup>99-101</sup>. En un estudio de cohortes, debido a la rareza de la enfermedad, las estimaciones de riesgo para la exposición preconcepcional de los padres fueron muy inestables o no mostraron un patrón claro con el incremento de la dosis. Por otro lado, tres estudios que utilizaron un diseño de casos y controles informaron un incremento de riesgo a plaguicidas con exposiciones ocupacionales autoinformadas<sup>97,102,103</sup>. Uno de estos estudios, identificó un incremento del riesgo de dos a tres veces para los trabajos parentales con exposición a insecticidas, plomo, alquitrán de hulla, hollín, y petróleo. Las estimaciones de exposición se basaron, en autoinformes y calificaciones de los puestos de trabajo basadas en revisiones de la literatura<sup>103</sup>.

Por otro lado, un estudio multicéntrico de casos y controles de NB incluyó 538 casos y reportó riesgo tanto en la categoría del trabajo en sí, como en el agente específico de la exposición parental. Se encontraron mayores riesgos en las ocupaciones parentales con exposición a campos electromagnéticos, plaguicidas e hidrocarburos<sup>104</sup>. Respecto a los plaguicidas, una revisión sistemática y metaanálisis de nueve estudios publicada recientemente, no identificó como factor de riesgo la exposición a plaguicidas después del nacimiento, pero si encontró una asociación estadísticamente significativa entre la exposición prenatal parental a plaguicidas y el NB<sup>105</sup>.

Otros estudios identificaron los siguientes agentes como factores de riesgo potenciales cuando los padres estuvieron expuestos a hidrocarburos no volátiles y volátiles, específicamente los combustibles diésel, lacas, trementina y polvos/soldaduras de madera. Sin embargo, la exposición de la madre a cualquiera de estas sustancias químicas fue bastante rara y no se encontró que estuviera asociada con el riesgo de NB<sup>106-109</sup>.

### 1.3.8. Factores gestacionales

Un estudio realizado en Alemania reportó un incremento del riesgo cuatro veces mayor por parte de los anticonceptivos orales u otras hormonas sexuales que se usan al comienzo del embarazo y el NB. En cambio, no existió tal asociación para los casos diagnosticados en una etapa más avanzada de la enfermedad<sup>97</sup>. Otro estudio informó sobre una fuerte asociación entre las hormonas utilizadas en tratamientos de fertilidad y el NB, aunque el tamaño muestral fue muy pequeño<sup>72</sup>. Por el contrario, otras publicaciones no han encontrado una asociación concluyente con el uso de hormonas sexuales<sup>95</sup>.

Tres estudios estudiaron el uso de diuréticos u otros medicamentos para tratar la retención de líquido durante el embarazo. Una investigación de Pensilvania con un pequeño tamaño muestral reportó una fuerte asociación<sup>110</sup>. Los dos estudios restantes de base hospitalaria y poblacional encontraron asociaciones de menor magnitud, estimadas de manera imprecisa<sup>95,72</sup>. Además, otro estudio que no distinguió entre diuréticos y otros tipos de medicamentos hipertensivos también reportó una fuerte asociación<sup>111</sup>.

Por otra parte, dos estudios de Tennessee y Pensilvania encontraron una asociación positiva entre la enfermedad y la ingesta de analgésicos durante el embarazo, en los que no se especificó el tipo de medicamento<sup>95,110</sup>. Sin embargo, estudios de investigación con procedencia de Nueva York y Alemania no encontraron asociación en la ingesta de cualquier tipo de analgésico<sup>72,111</sup>. Finalmente, un estudio que examinó amplias clases de fármacos de manera más específica encontró una asociación positiva entre la enfermedad y la ingesta de codeína durante el embarazo/lactancia<sup>112</sup>.

En cambio, en el caso del tabaco y de manera previa a la década de 2010, no existe una evidencia concluyente para apoyar una asociación causal entre el consumo de tabaco materno durante el embarazo y el NB<sup>67,76,110,113-115</sup>. Diversos estudios han examinado el consumo de tabaco por trimestre de embarazo o por los cigarrillos fumados al día, pero no han encontrado un patrón claro<sup>95,97,116,117</sup>. Durante aquellas décadas, tampoco se encontró evidencia de asociación al tabaquismo durante el periodo preconcepcional<sup>114,115</sup>. No obstante, en estudios con evaluación de exposición prospectiva, tampoco se encontró asociación con el tabaquismo materno, aunque la exposición podría estar subinformada<sup>67,76,116</sup>. A partir de 2016, se han realizado tres metaanálisis en los que se ha investigado el papel de la exposición intrauterina a tabaco en relación con el NB, sugiriendo en dos de ellos una posible asociación entre tabaquismo materno durante el embarazo o cuando ambos progenitores eran fumadores. Sin embargo, no se ha

encontrado una asociación dosis-respuesta<sup>117,118</sup>. En cambio, en el metaanálisis restante, publicado en 2022, no se encontró asociación del tabaquismo materno con el NB después de analizar los distintos estudios observacionales<sup>119</sup>.

Los antecedentes de tabaquismo paterno han sido evaluados con menos frecuencia. Dos investigaciones no reportaron ninguna asociación del tabaquismo paterno antes o durante el embarazo<sup>113,120</sup>, mientras que otra, encontró una asociación positiva débil con el tabaquismo previo a la concepción<sup>114</sup>.

Por otro lado, está bien establecido que la exposición fetal al alcohol provoca la interrupción del desarrollo neuronal. La exposición temprana a etanol interfiere con la migración y proliferación de células neuronales y puede causar la pérdida de estas<sup>121</sup>. También se ha demostrado que induce la apoptosis en las células de la cresta neural<sup>122,123</sup>. La posibilidad de la relación entre la ingesta de alcohol y el NB se planteó en las series de casos que describían el tumor como coexistente con el síndrome alcohólico fetal<sup>124-126</sup>. No obstante, desde hace tres décadas han existido pocas investigaciones epidemiológicas sobre este factor de riesgo en concreto. Un estudio realizado en los años 90 no encontró ninguna asociación con el consumo de alcohol durante la gestación<sup>95</sup>. Sin embargo, dos estudios de base poblacional, si encontraron una fuerte asociación entre el consumo diario o en atracones de alcohol durante el embarazo y el NB<sup>97,110</sup>. Además, otro estudio de casos y controles en pacientes norteamericanas encontró una asociación moderada cuando se consumía algo de alcohol, reportando el efecto más fuerte en el segundo trimestre de embarazo, pero no se observó una tendencia dosis-respuesta<sup>120</sup>. A pesar de lo mencionado anteriormente, dos metaanálisis publicados en 2019 y 2022 continúan reiterando la falta de asociación entre el consumo materno de alcohol y el riesgo de NB<sup>118,119</sup>.

El uso de drogas ilegales se ha relacionado con la etiología de varios cánceres infantiles<sup>71,124,125</sup>, entre ellos, se han publicado informes que examinan el uso de drogas ilegales y el NB. Un estudio de Nueva York encontró el doble de riesgo de desarrollar NB en la descendencia entre los consumidores de drogas ilegales<sup>67</sup>. Otro estudio de casos y controles realizado en hospitales de América del Norte estratificó por tipo de droga ilegal utilizada<sup>126</sup>. Se reportaron asociaciones positivas, pero estimadas de manera imprecisa, para el uso de marihuana, cocaína, alucinógenos y estimulantes, controlando por las variables nivel de ingresos del hogar y edad en el momento del diagnóstico. Otros análisis, identificaron que el consumo de marihuana en el primer trimestre de embarazo tiene una asociación fuerte con el NB. Sin embargo, no se encontró ninguna asociación cuando se estudió el consumo de drogas ilegales de manera

autoinformada durante un año antes de la concepción, mediante un estudio de casos y controles que comparó niños/as con NB, con niños/as con otro tipo de cáncer infantil<sup>95</sup>.

### 1.3.9. Factores maternos y perinatales

La mayoría de estudios han encontrado un mayor riesgo de NB entre los bebés de bajo (< 2500 gramos [g]) y alto (> 3800 g) peso al nacer<sup>67,73,94,97,127-135</sup>. Sin embargo, dada la estrecha correlación entre el peso al nacer y la edad gestacional, es importante examinar las asociaciones entre el peso al nacer y el NB después de la estratificación por edad gestacional, para distinguir los efectos del retraso del crecimiento de la prematuridad. Un estudio que se centró en bebés a término no reportó un riesgo elevado para el bajo peso al nacer. En cambio, otros estudios encontraron el doble de riesgo<sup>67,128,129,132,133</sup>. El alto peso al nacer en los bebés a término no mostró una relación clara con la enfermedad<sup>129,132-134</sup>. Un estudio sugiere que la asociación entre el NB y el alto peso al nacer puede ser más fuerte en la infancia que después del año de vida. Un análisis del estado de Nueva York reportó un riesgo ligeramente mayor para los niños/as con mayor peso al nacer (> 3500 g) diagnosticados antes del primer año, en comparación, con los niños/as diagnosticados/as después de esa edad<sup>67</sup>, mientras que en un estudio de casos y cohortes realizado en la misma ciudad se encontró lo contrario, el bajo peso al nacer se asoció con un mayor riesgo en niños/as mayores<sup>128</sup>. Por el contrario, entre los niños/as con alto peso al nacer (> 4000 g) nacidos a término en California, el riesgo de NB fue inferior en los niños/as diagnosticados después de un año de edad<sup>129</sup>. En cambio, en un análisis agrupado de origen europeo, no se encontró asociación significativa con el peso al nacer<sup>135</sup>.

Con respecto a la edad gestacional, no existe una relación concluyente entre el NB y la duración de la gestación, incluido el parto prematuro o el parto posttérmino<sup>94,97,116,132,135,136</sup>. Además, los estudios que controlaron el peso al nacer o informaron sobre resultados de bebés con peso normal al nacer tampoco mostraron una asociación clara<sup>67,76,129</sup>. Sin embargo, los bebés muy prematuros (< 35 semanas de gestación) pueden tener un mayor riesgo de NB<sup>67</sup>. De manera similar, otro estudio reportó un riesgo elevado (ajustado por peso al nacer) solo entre los niños/as nacidos antes de las 33 semanas de gestación<sup>73</sup>.

Se han obtenido resultados mixtos al investigar la asociación entre el tamaño de la familia o el orden de nacimiento con la enfermedad. Los estudios sobre el tamaño de la familia no muestran un patrón claro, mientras que los del orden de nacimiento sugieren que el nacimiento tardío es

protector<sup>67,72,76,94,95,97,110,128,129,136,137</sup> por los niveles más bajos de estrógenos que se observan comúnmente en embarazos posteriores<sup>138</sup>.

Tener el parto mediante cesárea se ha asociado de manera débilmente positiva con el NB. Sin embargo, este método de parto, puede ser un marcador de problemas de salud intrauterino del bebé que también puede estar relacionado con el estado de la enfermedad<sup>67,73,129</sup>.

Por otro lado, no se ha establecido una asociación concluyente entre la hipertensión materna durante el embarazo y el NB. Un estudio de base poblacional realizado en Nueva York reportó una asociación positiva con la hipertensión durante el embarazo. Se desconoce si la asociación encontrada puede deberse a algún medicamento que la madre tomó para tratar la afección<sup>67</sup>. Por el contrario, dos estudios de base hospitalaria no encontraron asociación<sup>73,94</sup>.

Sólo dos estudios han estudiado la diabetes materna y, ninguno de ellos, diferenció entre diabetes crónica y gestacional; no encontrándose asociación en ninguno de los estudios de investigación<sup>67,73</sup>.

Por otra parte, cabe destacar que algunas investigaciones han reportado una asociación positiva del NB con las malformaciones congénitas<sup>116,139-141</sup>, esta asociación es más marcada cuando el niño/a tenía dos o más malformaciones y era menor de 18 meses.

Para finalizar con el último apartado de FR, en 2017 un análisis agrupado de dos estudios de casos y controles de base poblacional en Francia ha encontrado asociación entre el uso materno de cualquier tipo de plaguicida de uso domiciliario durante el embarazo con el NB, e incluso, ha encontrado asociación con un único uso cuando se utilizaban principalmente insecticidas<sup>141</sup>.

## **1.4. Factores de Protección**

### *1.4.1. Lactancia materna*

La lactancia materna protege contra muchas enfermedades infantiles debido a sus beneficios nutricionales, al aporte de promotores del crecimiento y moduladores inmunitarios. Se ha planteado la posibilidad de que los niños/as amamantados puedan incurrir en un mayor riesgo de enfermedad si la leche materna se contamina con contaminantes ambientales o con medicamentos o drogas legales e ilegales que la madre podría consumir durante este tiempo<sup>142</sup>.

Los estudios sobre la lactancia materna han informado principalmente de asociaciones protectoras para el NB. Un primer estudio de casos y controles de base poblacional realizado en

Alemania, sin una clasificación clara, no encontró que la lactancia materna protegiera contra el NB<sup>97</sup>. Tres estudios de casos y controles reportaron que los lactantes amamantados durante más tiempo ( $\geq 13$  meses), presentaban la mitad del riesgo de desarrollar NB. La validez de este hallazgo fue, que la lactancia materna se evaluó mediante la revisión de registros médicos en lugar de basarse en la memoria de los padres<sup>143-145</sup>. Por último, un metaanálisis publicado en 2021 reporta una asociación inversa consistente de la lactancia materna con el riesgo de NB infantil<sup>146</sup>.

Por el contrario, un estudio de casos y controles de base poblacional realizado en Francia solo reportó asociación significativa con la duración de la lactancia materna en el subgrupo de NB con amplificación de NMYC<sup>135</sup>.

#### *1.4.2. Complementos vitamínicos gestacionales*

Tres estudios reportaron una asociación protectora entre la ingesta de vitaminas durante el embarazo y el NB<sup>72,147,148</sup>. Una investigación de Nueva York calculó una reducción a la mitad del riesgo de enfermedad, mientras que otro estudio consideró los períodos de exposición, donde encontró que el uso de vitaminas durante el primer trimestre de embarazo se asociaba con la mayor reducción del riesgo<sup>72,145</sup>. Además, el metaanálisis más grande realizado hasta la fecha apunta una asociación inversa entre la ingesta de vitaminas durante el embarazo y el riesgo de NB infantil<sup>119</sup>.

Por el contrario, una investigación que no distinguió entre el tipo de suplemento de multivitaminas, folatos o hierro, encontró una asociación positiva entre la ingesta y la enfermedad<sup>111</sup>. Sin embargo, una investigación separada que utilizó otros casos de cáncer infantil como controles, no encontró una asociación estadísticamente significativa<sup>96</sup>.

Es de destacar que la fortificación materna de ácido fólico en alimentos durante el embarazo es potencialmente protectora. Una investigación ecológica reportó una disminución en las tasas de NB en Ontario después de la implementación en 1997 de un programa de fortificación con ácido fólico para los cereales canadienses. Las tasas de NB descendieron de 1,57 por 10 000 nacimientos en 1985-1997 a 0,62 por 10 000 nacimientos en 1998-2000, correspondiendo el último periodo a los dos primeros años después de la introducción de la fortificación<sup>149</sup>.

Resultados recientes, han encontrado protección frente al NB en el consumo materno global o conjunto de cualquier suplemento que contenga folatos, vitaminas o minerales durante los tres meses previos a la concepción<sup>135</sup>.



## **2. Hipótesis y Objetivos**



## **2.1. Hipótesis**

La exposición a drogas legales e ilegales (cannabis) durante las diferentes etapas del embarazo, podría aumentar el riesgo de NB en la descendencia.

## **2.2. Objetivos**

### **2.2.1. Objetivo general**

Analizar la asociación entre la exposición a drogas legales e ilegales (cannabis) durante las diferentes etapas del embarazo y el riesgo de NB en la descendencia.

### **2.2.2. Objetivos específicos**

1. Analizar el efecto de la exposición de tabaco parental sobre el riesgo de NB en la descendencia.
2. Examinar el efecto de la exposición de la ingesta de gramos alcohol de la madre durante la etapa periconcepcional sobre el riesgo de NB en la descendencia.
3. Determinar el efecto de la exposición a cannabis parental sobre el riesgo de NB en la descendencia.



### **3. Métodos**



### 3.1. Diseño del estudio

Medio Ambiente y Neuroblastoma (MANEUR) es un estudio epidemiológico analítico observacional de casos y controles emparejados de manera individual (1:1), formado por casos incidentes menores de 15 años diagnosticados de NB y controles sin la enfermedad, con recogida retrospectiva de la información durante el periodo comprendido entre 2004 y 2014.

### 3.2. Contexto

Se identificaron casos incidentes menores de 15 años diagnosticados de NB entre el 01 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2014 con residencia en la CARM y en otras Comunidades Autónomas (CC. AA.) de España mediante la red "Medio Ambiente y Cáncer Pediátrico" (MACAPE). El estudio fue realizado por la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en Murcia.

MACAPE es un proyecto de investigación, financiado inicialmente por la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), para el desarrollo de la Historia Clínica Medioambiental Pediátrica (HCMAP) de los niños/as diagnosticados con cáncer en España<sup>30,56,150-155</sup>. Desde el año 2004 constituye el pilar del Programa de Largo Seguimiento de Supervivientes de Cáncer Pediátrico de la Región de Murcia (PLASECAP-MUR). La HCMAP es una herramienta clínica que permite registrar o inventariar los factores de riesgo y de protección medioambientales y constitucionales relacionados con la aparición de la enfermedad, incluyendo carcinógenos identificados por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés, International Agency for Research on Cancer) y el Programa Nacional de Toxicología de Estados Unidos (USNTP, United States National Toxicology Program)<sup>154,155-157</sup> (**Figura 4**)<sup>154</sup>. La HCMAP ha sido identificada como una Buena Práctica en la Estrategia Nacional del Cáncer del Ministerio de Sanidad del Reino de España<sup>158</sup>.

### **Bloque genealógico-constitucional**

Árbol genealógico de 3 generaciones mínimo:

- a) Historia oncológica en el árbol genealógico
- b) Factores genéticos y constitucionales asociados a los cánceres pediátricos
- c) Enfermedades crónicas, raras y familiares
- d) Causas de muerte

Detallar las fuentes de exposición durante el embarazo de la abuela materna (formación de los óvulos maternos)

- Trabajo de la abuela materna durante el embarazo
- Fármacos durante el embarazo
- Trabajo del abuelo materno durante el embarazo

### **Bloque ambiental (preconcepcional, concepcional, embarazo, posnatal)**

La toma de datos la distribuimos en los siguientes apartados:

1. *General* (filiación e identificación, datos socioeconómicos y demográficos), vivienda (antes, durante el embarazo y posnatal), tabaco (antes, durante el embarazo y posnatal), ambiental exterior (barrio, guardería, escuela), estilos de vida durante el embarazo y posnatal, percepciones (antes, durante el embarazo y posnatal)
2. *Nutricional durante el embarazo y ejercicio físico*
3. *Historia obstétrica* (medicamentos, enfermedades, etc.)
4. *Historia radiológica* de los padres
5. *Historia laboral de ambos padres*
6. *Antecedentes del niño* (parto, neonatal, historia radiológica, enfermedades, vacunas, tratamientos, etc.)
7. *Lactancia materna*
8. *Nutricional del niño, con ejercicio físico y estilos de vida*

**Tipo de tumor** (datos sobre el tumor, diagnóstico, tratamiento y evolución)

**Figura 4.** Principales apartados de la Historia Clínica Medioambiental Pediátrica.

MACAPE cuenta en la Región de Murcia con un registro de casos de base poblacional de todos los niños/as residentes menores de 15 años que han sido diagnosticados de cáncer desde el año 1998, obtenido a partir del registro de tumores infantiles del servicio de Oncohematología pediátrica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), hospital de referencia de la CARM donde son atendidos más del 99 % de los enfermos infantiles con cáncer de la

Región de Murcia. El HCUVA notifica los datos de cáncer infantil al RETI-SEHOP. La CARM presenta una alta cobertura de registros de tumores infantiles<sup>29</sup>. Por lo tanto, los casos que se atendieron en el hospital representan de forma adecuada todos los casos que se hubieran producido en la población.

Desde 2004, todos los casos de la Región de Murcia son invitados a participar en el estudio de investigación y en el programa de seguimiento de salud medioambiental del que forma parte este estudio. Adicionalmente, se incluyeron casos residentes en otras CC. AA. procedentes de registros de base hospitalaria, remitidos a consulta para la realización de la HCMAP a partir de unidades hospitalarias de Oncología y Hematología Pediátricas, procedentes de las CC. AA. de Andalucía, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Comunidad Valenciana, Aragón y País Vasco. En los casos congénito-neonatales, los controles se obtuvieron del hospital obstétrico al nacimiento y, el resto de controles, a partir de los centros de atención primaria correspondientes a la situación geográfica del caso. Finalmente, la recogida de información en ambos grupos se obtuvo, mediante muestreo por densidad entre el primer mes y los siete meses posteriores al diagnóstico del caso.

### **3.3. Participantes**

#### **3.3.1. Casos**

En las Unidades de Oncohematología Pediátricas colaboradoras en el proyecto, se identificaron casos incidentes de niños/as diagnosticados de NB, siempre y cuando hubieran sido confirmados a través de informe histopatológico, realizado en un laboratorio de referencia y con amplia experiencia. Los casos fueron identificados de acuerdo con las directrices de la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas (ICD-O-3, por sus siglas en inglés, International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition)<sup>159</sup> y de la ICCO-3<sup>50,160</sup>, diferenciándose según su localización, estadio del tumor y categoría histológica.

#### **3.3.2. Controles**

Fueron incluidos mediante muestreo por densidad, un control sin la enfermedad y que no fuera superviviente de cáncer, emparejado por fecha de nacimiento, sexo, etnia y municipio de nacimiento del caso. En los casos congénito-neonatales, los controles se obtuvieron del hospital obstétrico al nacimiento y, el resto de controles, fueron seleccionados a partir de centros de

atención primaria, mediante muestreo aleatorio simple estratificado por fecha de nacimiento, sexo y etnia, sin reemplazamiento o reposición según el municipio de nacimiento del caso. Fueron excluidos los controles que habían sido diagnosticados de NB y los que presentaron una patología asociada a alguna exposición a estudio.

Se escogieron los controles de esta forma para cumplir con el principio de comparabilidad, obteniendo una base contemporánea a la enfermedad y una representación adecuada de la población de donde surgen los casos. Se utilizaron criterios de restricción para mejorar la comparabilidad entre casos y controles, minimizando la interferencia de los factores de confusión. Además, el embarazo es una etapa muy importante en la vida de cualquier pareja, constituyendo en los controles una gran motivación para obtener una capacidad de recuerdo similar a la de los casos.

### **3.4. Emparejamiento**

El emparejamiento se llevó a cabo de manera individual, fija y mixta. Según lo mencionado anteriormente:

1. Se seleccionó un control en función de cada caso.
2. Tipos de variables por las que se emparejó: 3 categóricas y 1 cuantitativa continua.
3. Para la variable "Fecha de nacimiento" del control, se utilizó un calibre de  $\pm 1$  semana a la fecha de nacimiento del caso.

### **3.5. Recogida de la información**

Una vez identificados los casos y los controles, las familias fueron contactadas telefónicamente para solicitar su participación en el estudio y programar las entrevistas. Una vez se facilitó la hoja explicativa y se obtuvo el consentimiento informado parental de los casos y controles firmado en formato impreso (ver **Anexo A**), se procedió a la recogida de datos.

La recogida de información fue de manera retrospectiva mediante un cuestionario estructurado. La información referente a los casos se obtuvo mediante la HCMAP (ver **Anexo B**) y en los controles a través de la Hoja Verde de Neuroblastoma (ver **Anexo C**), que comprende una serie de preguntas estructuradas, básicas y concisas extraídas de la HCMAP y específicas según la

literatura existente al inicio del estudio. Ambas herramientas, permiten utilizar un procedimiento normalizado similar de recogida de datos y ayudar a identificar la presencia o ausencia de factores de riesgo medioambientales y de otros potencialmente protectores, estudiados o conocidos en la literatura científica.

La información de ambas herramientas clínicas se obtuvo mediante muestreo por densidad entre el primer mes y los siete meses posteriores al diagnóstico del caso, mediante:

1. Entrevistas personales “cara a cara” realizadas por personal entrenado en salud medioambiental, detección y comunicación de riesgos en carcinogénesis, con la madre o ambos padres presentes de los casos incidentes diagnosticados durante el periodo de estudio y, de manera inmediata, con los controles en el curso en que se desarrollen las entrevistas de los casos.
2. La información recopilada se contrastó y/o completó con la cartilla de embarazo, las historias clínicas ambulatorias del centro de salud y/o hospitalarias y junto con las bases de datos autonómicas de software médico: OMI<sup>161</sup>, Selene<sup>162</sup>, Ágora Plus<sup>163</sup> y Civitas<sup>164</sup> para los participantes de la CARM (fuentes derivadas de la red corporativa de intranet del Servicio Murciano de Salud -no accesibles públicamente-) y con las bases de datos correspondientes a las CC. AA. que derivaron sus pacientes a la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica de Murcia.

El cuidado centralizado en unidades de referencia regional de oncología pediátrica y el carácter clínico y de referencia nacional de la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica de Murcia, facilita el contacto con las familias y garantiza el acceso a las historias clínicas de los pacientes. Las entrevistas de los casos, fueron realizadas mediante consulta clínica en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y en el resto de hospitales colaboradores (Andalucía, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Comunidad Valenciana, Aragón y País Vasco), con una duración comprendida entre dos y tres horas. En cambio, las entrevistas de los controles fueron realizadas en los centros de atención primaria correspondientes al municipio de nacimiento del caso, con una duración aproximada de una hora. El emparejamiento por municipio se realizó según el domicilio de nacimiento del caso y, en el caso de existir cambios de domicilio durante el embarazo, se eligió el municipio donde pasó mayor tiempo la madre durante esta etapa. No se excluyeron los participantes con menor capacidad de expresión en el idioma, en este caso, los familiares del caso/control o intérpretes, ayudaron a obtener información de calidad aceptable. Las preguntas que poseían un contexto más delicado se preguntaron al final de la entrevista y

los participantes ignoraron en todo momento las hipótesis a investigar. La información fue recogida por dos investigadores previamente entrenados, y un médico con experiencia en medioambiente y cáncer supervisó el trabajo y realización de las entrevistas.

Toda la información recopilada, se conservó guardada bajo custodia en la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. La información fue anonimizada y se digitalizó a través de una entrada de datos con validación mediante un sistema gestor de bases de datos, para luego poder proceder a su análisis estadístico. Finalmente, todas las bases de datos fueron protegidas mediante clave de acceso.

### **3.6. Variables de interés**

#### 3.6.1. Variables respuesta

##### 3.6.1.1. Caso/Control

Se definió como “Caso” si el paciente pediátrico fue diagnosticado de NB y “Control” si no presentaba, ni hubiera presentado anteriormente la enfermedad.

Para seleccionar un paciente pediátrico como “Caso”, el diagnóstico de NB tenía que haber sido confirmado a través de informe histopatológico, realizado en un centro de referencia con amplia experiencia. Y para poder asignar un participante pediátrico como “Control”, una vez elegido, se comprobó mediante las bases de datos de software médico de atención primaria que no presentaba en ese momento, ni anteriormente, la enfermedad.

#### 3.6.2. Variables de exposición

##### 3.6.2.1. Tabaco

Se considera fumador/a, la persona que fuma cualquier producto de tabaco, diaria u ocasionalmente<sup>165</sup> (fumó por lo menos un cigarrillo a la semana a lo largo de cualquier periodo crítico del embarazo).

#### 1. Variables cualitativas:

- Madre:
  - Tabaco materno periconcepcional (sí/no)

- Tabaco materno durante el embarazo (sí/no)
  - Cualquier exposición a tabaco durante el embarazo (sí/no): exposición activa o pasiva de la madre de al menos un cigarrillo de tabaco a la semana
  - Tabaco materno postnatal (sí/no)
  - Tabaco materno posterior al diagnóstico (sí/no): la medición se realizó solo para los casos
- Padre:
    - Tabaco paterno periconcepcional (sí/no)
    - Tabaco paterno durante el embarazo (sí/no)
    - Tabaco paterno postnatal (sí/no)
    - Tabaco materno posterior al diagnóstico (sí/no): la medición se realizó solo para los casos

## 2. Variables cuantitativas:

- Madre:
  - Tabaco materno periconcepcional (cig/sem)
  - Tabaco materno durante el embarazo (cig/sem)
  - Tabaco materno postnatal (cig/sem)
- Padre:
  - Tabaco paterno periconcepcional (cig/sem)
  - Tabaco paterno durante el embarazo (cig/sem)
  - Tabaco paterno postnatal (cig/sem)
- Número de fumadores de tabaco durante la exposición fetal
- Exposición total fetal a tabaco (cig/sem): suma de cigarrillos a la semana que está expuesto el feto al humo ambiental de tabaco durante la etapa fetal
- Número de fumadores de tabaco durante la exposición postnatal
- Exposición total postnatal a tabaco (cig/sem): suma de cigarrillos a la semana que está expuesto el niño/a al humo ambiental de tabaco durante la etapa postnatal

### 3.6.2.2. Cannabis

Se considera fumador/a de cannabis diario u ocasional con los mismos términos de consumo/exposición que la definición anterior de fumador/a de tabaco.

Variables cualitativas:

- Madre:
  - Cannabis materno periconcepcional (sí/no)
  - Cannabis materno durante el embarazo (sí/no)
  - Cualquier exposición a cannabis durante el embarazo (sí/no): exposición activa o pasiva de la madre de al menos un cigarrillo de cannabis a la semana
  - Cannabis materno postnatal (sí/no)
  
- Padre:
  - Cannabis paterno periconcepcional (sí/no)
  - Cannabis paterno durante el embarazo (sí/no)
  - Cannabis paterno postnatal (sí/no)

### 3.6.2.3. Alcohol

1. Variable cualitativa:

- Alcohol materno periconcepcional (sí/no)

2. Variable cuantitativa:

- Alcohol materno periconcepcional (g/día): se estimó la ingesta en gramos de alcohol al día durante la etapa periconcepcional de la madre

### 3.6.3. Variables confusoras

Las variables potencialmente confusoras consideradas en el emparejamiento fueron:

1. Variables cualitativas:

- Sexo (hombre/mujer)
- Etnia: la categoría se seleccionó a partir de las etnias parentales

- Municipio de nacimiento: variable poltómica nominal, donde cada categoría corresponde al nombre del municipio de residencia de nacimiento del caso

## 2. Variable cuantitativa:

- Edad al diagnóstico/entrevista (años): se obtuvo a partir de la diferencia de la fecha de diagnóstico/entrevista y la fecha de nacimiento del caso/control

Las posibles variables confusoras consideradas en el estudio fueron las siguientes:

### 1. Variables cualitativas:

- Ordinales:
  - o Nivel de ingresos netos mensuales (€/mes)
  - o Nivel de estudios de los padres

Las variables correspondientes al nivel de ingresos y de estudios constan de seis categorías y para analizar las diferencias en los diferentes grupos mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ), se transformó cada variable en dos categorías.
- Infección vaginal de la madre (sí/no): testada por informe clínico
- Radiación ionizante fetal (sí/no)
- Uso intradomiciliario de plaguicidas (sí/no): uso esporádico, se utilizó al menos una vez cada 6 meses
- Consumo de fármacos hormonales:
  - Consumo de fármacos hormonales (sí/no): administración terapéutica o anticonceptiva de hormonas sexuales durante los cinco años previos a la concepción, teniendo en cuenta todas las vías de administración existentes durante la duración del estudio
  - Consumo de fármacos hormonales: variable poltómica ordinal constituida por seis categorías, que recopila la duración prolongada en años de la administración terapéutica o anticonceptiva de hormonas sexuales, desde menos de un año de consumo, hasta más de 15 años
  - Consumo de fármacos hormonales al inicio del embarazo (sí/no): incluye la terapia hormonal como tratamiento de fertilidad o la prescripción aislada de progestágenos
- Tratamientos de fertilidad:
  - Tratamientos de fertilidad (sí/no) → se consideran los siguientes tratamientos de fertilidad:
    1. Tratamiento hormonal

2. Inseminación artificial
  3. Fecundación in vitro (FIV)
  4. Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por sus siglas en inglés, IntraCytoplasmic Sperm Injection)
- Tipos de tratamientos de fertilidad: variable cualitativa politómica nominal, creada a partir de los tipos de tratamientos anteriormente mencionados
- Consumo de fármacos:
    - Consumo de fármacos en el embarazo (sí/no): cualquier consumo de fármacos perteneciente a las clases farmacológicas de antiácidos, antibióticos, analgésicos, diuréticos, antihistamínicos (Anti-H), antieméticos, antidepresivos, ansiolíticos y progestágenos
    - Consumo de fármacos durante la lactancia (sí/no): cualquier consumo de fármacos perteneciente a las clases farmacológicas mencionadas anteriormente
    - Consumo de fármacos en el embarazo y lactancia (sí/no): se crearon variables indistintamente para cada trimestre de embarazo y durante el periodo de lactancia, siempre y cuando, al menos una participante de la muestra hubiera consumido algún fármaco que se encuentre dentro de algunas de las clases farmacológicas mencionadas anteriormente y durante los periodos de tiempo concretados
  - Primer embarazo o primogénito (sí/no)
  - Nacimiento por cesárea (sí/no)
  - Anestesia epidural (sí/no)
  - Malformaciones congénitas/síndromes constitucionales (sí/no)
  - Ácido fólico/complementos multivitamínicos:
    - Ácido fólico previo a la fecha de última regla (FUR) (sí/no): consumo preconcepcional de ácido fólico (previo a la FUR)
    - Ácido fólico en el embarazo (sí/no): consumo gestacional de ácido fólico
    - Ácido fólico durante el embarazo y lactancia (sí/no): se crearon variables para cada trimestre de embarazo y durante el periodo de lactancia
    - Complementos multivitamínicos previos a la FUR (sí/no): consumo preconcepcional de complementos multivitamínicos (ácido fólico, vitaminas A, C y E y otros minerales)
    - Complementos multivitamínicos en el embarazo (sí/no)
    - Complementos multivitamínicos durante el embarazo y lactancia (sí/no): se crearon variables para cada trimestre de embarazo y durante el periodo de lactancia

## 2. Variables cuantitativas:

- Radiación ionizante:
  - Número equivalente de radiografías de tórax en el embarazo, en la primera semana / periodo neonatal (hasta los 28 días de vida) / primer año / 18 meses de vida y hasta la sospecha de diagnóstico del caso o fecha de la entrevista del control. Se creó una variable para cada periodo de tiempo
  - Dosis efectiva característica de radiación ionizante (milisievert [mSv]) en la primera semana de vida / periodo neonatal (hasta los 28 días de vida) / primer año y a los 18 meses de vida del caso o del control. Se creó una variable para cada periodo de tiempo
  - Dosis efectiva característica de radiación ionizante total en la descendencia (mSv): recuento de la dosis total desde el nacimiento hasta la fecha de diagnóstico del caso o la fecha de entrevista del control
- Consumo de fármacos en el embarazo (semanas de gestación [SG] y semanas [sem]): se midieron las semanas de administración del fármaco a partir de la diferencia de la fecha de prescripción y fecha de abandono del tratamiento farmacológico desde la concepción (SG) hasta la finalización del periodo de lactancia (sem). Se incluyó una variable para cada trimestre de embarazo y otra para el periodo de lactancia
- Número de tintes capilares en el embarazo:
  - Recuento del número de tintes capilares que se aplicó la madre durante el embarazo
  - N.º de tintes capilares durante los distintos trimestres del embarazo: se calculó el número total de tintes capilares que la madre se aplicó en cada trimestre del embarazo
- Edad materna:
  - Edad materna al inicio del embarazo (años): diferencia entre la FUR y la fecha de nacimiento de la madre
  - Edad materna al nacimiento (años): diferencia entre la fecha de nacimiento del niño/a y la fecha de nacimiento de la madre
- Número de orden de nacimiento
- Número de abortos previos o pérdida fetal
- Duración del embarazo (SG): se obtuvo entre la diferencia de la fecha de nacimiento del niño/a y la FUR.
- Peso al nacimiento (g)
- Número de malformaciones congénitas/síndromes constitucionales

- Lactancia materna:
  - Lactancia materna completa (LMC [sem]): se refiere al tiempo de lactancia en semanas, en el que el niño/a sólo ha tomado leche materna o como mucho algo de agua o alimentos no nutritivos
  - Lactancia materna total (LMT [sem]): tiempo en semanas, en el que el niño/a ha tomado algo de lactancia
- Ácido fólico/complementos multivitamínicos:
  - Consumo de ácido fólico preconcepcional (sem): recuento de las semanas de consumo de ácido fólico previo a la FUR
  - Consumo de ácido fólico tres meses previos a la FUR (sem): cómputo de las semanas de consumo de ácido fólico desde tres meses antes de la FUR
  - Consumo de ácido fólico durante el periodo embrionario (SG)
  - Consumo de ácido fólico durante el embarazo (SG)
  - Consumo de ácido fólico durante el embarazo y lactancia (SG y sem): se crearon variables para cada trimestre de embarazo y durante el periodo de lactancia
  - Consumo de complementos vitamínicos (SG y sem): se crearon las mismas variables cuantitativas mencionadas anteriormente para el ácido fólico
- Semana de gestación en que la madre se entera del embarazo (SG)

### 3.7. Fuentes de datos

#### 3.7.1. Variables confusoras

- Radiación ionizante (mSv): la radiación ionizante procedente de fuentes artificiales, como son los rayos X y dispositivos médicos, se midió de manera cuantitativa desde el nacimiento hasta la fecha de sospecha del diagnóstico del caso o hasta la fecha de la entrevista del control. La estimación de dosis efectivas características de radiación ionizante para población pediátrica, se calcularon a partir del informe de la Comisión Europea de radioprotección<sup>166</sup> para la población adulta, pero perfectamente válida a efectos comparativos para la población pediátrica.

En la variable cualitativa de exposición a radiación ionizante durante el embarazo, se obtuvo la información sobre la exposición según las siguientes situaciones:

- Por ser clínicamente necesario realizar un examen diagnóstico
- Por desconocimiento del embarazo en el momento de la intervención diagnóstica o terapéutica
- Y por exposición laboral a radiación ionizante

A pesar de los datos publicados en la literatura científica sobre evaluación de dosis fetal<sup>167</sup>, no se midió la radiación ionizante fetal de manera cuantitativa porque, en el presente estudio, determinados factores impiden realizar una estimación no sesgada de la dosis fetal adquirida durante el embarazo<sup>168,169</sup>. En cambio, en la edad pediátrica sólo se midió la radiación ionizante procedente de pruebas médicas.

- Consumo de fármacos en el embarazo y lactancia (SG y sem): se categorizaron en clases farmacológicas según el Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System)<sup>170</sup>. Se registraron de manera cuantitativa las semanas de administración del fármaco, desde la concepción (SG) hasta la finalización del periodo de lactancia (sem). Se incluyó una variable para cada trimestre de embarazo y otra para el periodo de lactancia, siempre y cuando, al menos una participante de la muestra hubiera consumido algún fármaco perteneciente a una determinada clase farmacológica durante un periodo de tiempo concreto. Por ejemplo, si ninguna madre consumió ansiolíticos durante el tercer trimestre de embarazo, no se incluyó la variable "consumo de ansiolíticos durante el tercer trimestre de embarazo" en el estudio.
- Número y tipo de malformaciones congénitas/síndromes constitucionales: clasificación realizada según la clasificación de diagnósticos de la CIE-10-ES (Clasificación Internacional de Enfermedades-10ª Revisión, Modificación Clínica), correspondiente a la traducción en español de la International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM)<sup>171</sup>.

## 3.8. Sesgos

### 3.8.1. Sesgo de selección:

- Los casos de otras CC. AA. proceden de base hospitalaria. Se sabe que no existe una lista de personas que asegure que si tuvieran la enfermedad serían diagnosticadas en dicho hospital, pero al seleccionar la muestra de controles, se cumple con el principio de comparabilidad, obteniendo una base contemporánea y geográfica a la enfermedad y se reduce de esta forma que se pueda incurrir en sesgos de este tipo, obteniendo una representación adecuada de la población.
- Se ha incluido como criterios de exclusión, que no se seleccione como control un participante pediátrico con la enfermedad o superviviente de la enfermedad, de esta forma, se previene el sesgo de selección por no incluir factores de riesgo o protectores que influyan en los resultados, así como la falacia de Neyman.

- El emparejamiento como tal introduce un sesgo de selección, para poder evitarlo o eliminarlo, se cumple la regla de utilizar la regresión logística condicional para el análisis multivariante, teniendo en cuenta todas las variables utilizadas en el emparejamiento.
- Al elegir una base hospitalaria para los controles de los casos congénito-neonatales, podrá tener mayor dificultad en garantizar que los controles hospitalarios representen adecuadamente la población de la que surgen los casos, pero los controles se obtuvieron del hospital obstétrico al nacimiento del caso, representando adecuadamente a la población, porque la mayoría de los recién nacidos sin enfermedad van a nacer en un hospital maternal público. Aunque en particular, se seleccionen estos controles a partir de una base hospitalaria, realmente la recogida de información de la exposición corresponde a una base poblacional.
- No se eligieron controles que hubieran asistido a la consulta de pediatría de atención primaria por enfermedades ligadas con la exposición o exposiciones a estudio. Si estas enfermedades producen una modificación de la exposición, se violaría el principio de la base del estudio. Por esta y por otras razones, los controles fueron elegidos de manera aleatoria.
- Seleccionar los casos a partir del registro nacional de cáncer infantil MACAPE, impide que se dé el sesgo de Berkson.

3.8.2. **Sesgo de confusión:** en el diseño se utiliza el emparejamiento, para que tanto los casos como los controles tengan los mismos valores en cuanto a la distribución de las variables por las cuales se emparejan, evitando de esta manera que se cumpla el primer criterio de confusión que podría dificultar la inferencia a realizar en los resultados. De esta forma, aumenta la validez del estudio porque ayuda a controlar el sesgo de confusión. Este aumento es especial, porque se empareja por variables que tienen gran cantidad de estratos difícilmente cuantificables, como sucede con la variable municipio de nacimiento del caso.

3.8.3. **Sesgo de detección:** los casos que se diagnosticaron de forma casual, su vigilancia no fue debida por la exposición o por las exposiciones hipótesis de estudio, sino por presentar malformaciones congénitas, síndromes constitucionales, displasia de cadera, etc.

3.8.4. **Sesgo de recuerdo:** desde el diseño del estudio, se predijo la presencia de dicho sesgo. Para reducirlo, se utilizó un procedimiento normalizado similar de recogida de datos para los casos y controles, realizándose las entrevistas en los casos como mucho hasta siete meses después del diagnóstico y mediante muestreo por densidad para los controles, precisamente, para disminuir lo máximo posible el sesgo de recuerdo. Ambos grupos fueron entrevistados por especialistas en investigación clínica. Además, en la entrevista de los controles, se extrajeron las preguntas específicas necesarias del cuestionario utilizado en los casos sin utilización de preguntas abiertas, para reducir las pérdidas de información por olvido o incompreensión. Los participantes, en ningún momento conocieron la hipótesis a investigar y la diferencia de recuerdo motivada por la propia enfermedad se obvió por el uso de controles que tuvieran una motivación similar de recuerdo, como es la etapa del embarazo, lactancia y crianza en la vida de cualquier pareja.

### 3.9. Potencia del estudio

Al ser el efecto del estudio una enfermedad rara, el número de casos está limitado de antemano. Debido al tamaño de la población en la CARM, ha sido necesario utilizar todos los casos de NB inscritos en el registro nacional de cáncer infantil MACAPE. Ante esta situación, la pregunta de interés no es el tamaño de la muestra necesaria sino, cuál es la potencia del estudio para estudios emparejados.

Se planteó reclutar en el periodo del estudio un máximo de 100 casos y 100 controles emparejados de manera individual (1:1). Antes de iniciar el presente estudio, se previó que la frecuencia relativa de exposición a tabaco, ingesta de gramos de alcohol y exposición a cannabis de la madre durante el embarazo, estuviera presente en el 47,8 %, 76,6 % y 11,3 %<sup>172</sup> de los controles respectivamente. Se estimó que la potencia estadística para estudios emparejados que debería de tener el estudio para cumplir con los objetivos propuestos sería del 94,7 %, 83,5 % y 80,4 %, deseando detectar como significativa una razón de odds de 3 o mayor para un riesgo  $\alpha = 0,05$ .

### 3.10. Exposiciones cuantitativas

- Número de abortos previos o pérdida fetal: se categorizó en la variable categórica dicotómica "< 2 abortos previos" y "≥ 2 abortos previos", porque algunos autores publicaron un mayor riesgo de NB con significación estadística ante la existencia de dos o más abortos<sup>73</sup>.
- Duración del embarazo (SG): se categorizó en las variables categóricas dicotómicas "Gestaciones < 37 SG" y "Gestaciones > 42 SG", porque autores comunicaron que ambas disminuían el riesgo de NB<sup>76</sup>.
- Peso al nacimiento (PN [g]): se categorizó en la variable categórica dicotómica "PN < 2500 g" y "PN ≥ 2500 g", porque en una anterior publicación, autores reportaron que incrementaba el riesgo de NB cuando el peso al nacimiento era inferior a 2500 g<sup>97</sup>.

### 3.11. Métodos estadísticos

Se realizó un análisis estadístico cuantitativo. En el caso de los valores desconocidos, el valor 98 correspondió al código "No recuerda" y el valor 97 al código "Valor no aplicable", siendo estos valores excluidos de los cálculos estadísticos.

Para los objetivos específicos, se llevó a cabo los siguientes análisis estadísticos:

- 1) Análisis descriptivo univariante
- 2) Análisis multivariante a través de un modelo de regresión logística condicional para sujetos emparejados, donde se incluyeron las variables significativas del análisis univariante
- 3) Análisis *Multivariate Adaptive Regression Splines* (MARS), para predecir factores que puedan tener influencia sobre la variable respuesta, identificando puntos de corte relevantes en las series de datos

Para llevar a cabo el análisis estadístico, se utilizó el programa Stata/IC versión 13.1 para Windows y el paquete R para la regresión logística condicional y el análisis MARS.

### 3.12. Cuestiones éticas

El protocolo del proyecto Medioambiente y Cáncer Pediátrico fue aprobado inicialmente por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario La Fe de Valencia en

2004. De manera posterior, fue revisado y evaluado localmente por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (ver **Anexo D**) y finalmente por la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia (ver **Anexo E**).

Además, según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal<sup>173</sup> correspondiente a la normativa vigente en el momento del trabajo de campo del estudio, se ha garantizado la total confidencialidad de todos los datos e informaciones relativas a los participantes. Por lo tanto, la identidad tanto del niño/a como de los padres y familiares, ha sido siempre preservada y los datos obtenidos sólo han sido publicados de forma anónima, agregada y no individual.

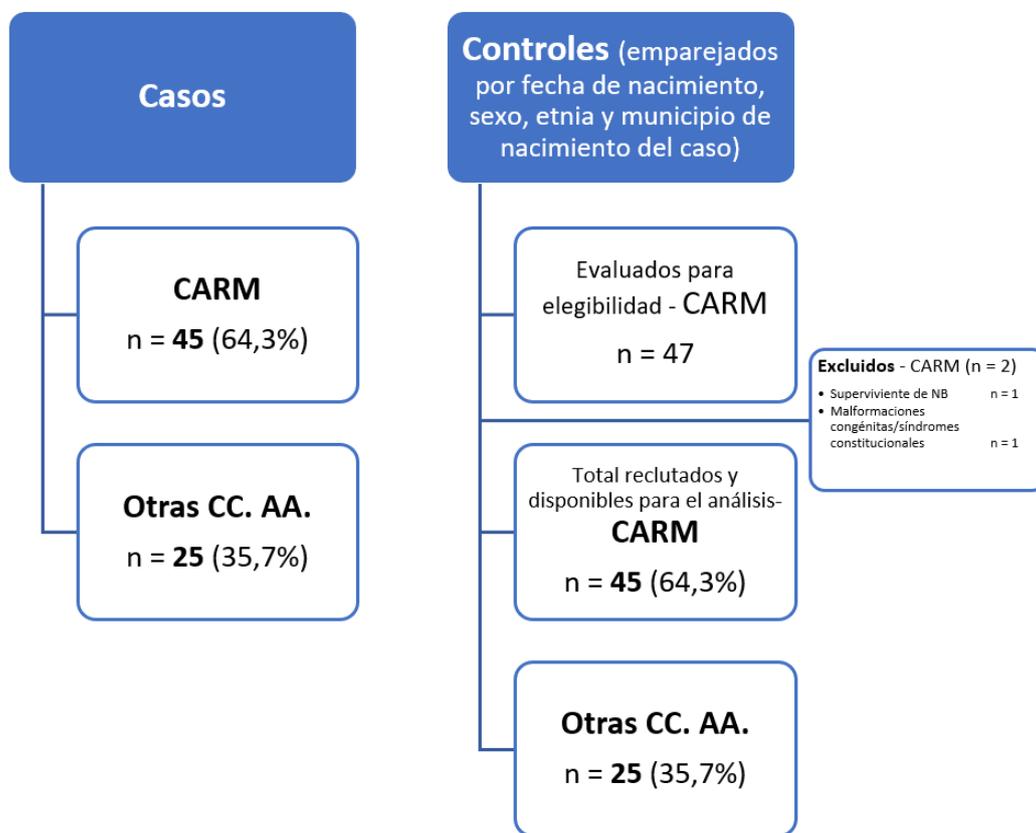


## **4. Resultados**



## 4.1. Participantes

El grado de participación de casos y controles fue del 100 %, incluyéndose en el estudio y en el análisis 70 casos y 70 controles emparejados de manera individual (1:1) por fecha de nacimiento, sexo, etnia y municipio de nacimiento del caso con diagnóstico de NB, teniendo en cuenta que todos los casos de la población de la CARM fueron incluidos. El periodo de reclutamiento fue de 11 años, definido desde el 01 de enero de 2004 al 31 de diciembre del año 2014. La **figura 5** indica el número de participantes incluidos y analizados en el estudio.



**Figura 5.** Diagrama de flujo de casos y controles.

Como el diseño de estudio ha establecido un emparejamiento individual (1:1) en casos y controles para los principales factores de confusión, se ha llevado a cabo un análisis particular.

En primer lugar, se ha realizado un análisis simple para obtener la significación estadística de asociación de la variable respuesta con las distintas variables de exposición/confusión. De

manera posterior, se ha realizado una regresión logística condicional para el análisis multivariante.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos una vez analizados los datos del estudio:

## 4.2. Análisis estadístico

### 4.2.1. Análisis descriptivo univariante

En la primera fase del análisis, se realizó un análisis descriptivo univariante para ambas categorías de la variable respuesta. Para las variables categóricas se han calculado las medidas de frecuencia absoluta y relativa para su descripción estadística. En cambio, para las variables cuantitativas se han calculado índices basados en momentos o basados en ordenaciones cuando la distribución ha presentado asimetría. Por otra parte, para las variables cuantitativas mixtas como, por ejemplo, el consumo de tabaco, alcohol, etc., aunque los datos en la población presenten una distribución normal, se han utilizado también índices basados en ordenaciones porque aportan una información más fácil de interpretar, proporcionando una idea más clara de la variabilidad que la desviación estándar.

El estudio se emparejó por la variable “Fecha de nacimiento” del caso, creándose de manera posterior la variable cuantitativa continua “Edad al diagnóstico/entrevista” a partir de la diferencia de la fecha de diagnóstico/entrevista y la fecha de nacimiento del caso/control. Además, también se emparejó por las variables categóricas dicotómicas sexo, etnia y municipio de nacimiento del caso. La **tabla 3** muestra los estadísticos descriptivos de las variables por las cuales se ha realizado el emparejamiento, donde se observa además de la variable “Edad al diagnóstico/entrevista”, la creación de variables de “Provincia y Comunidad Autónoma (C. A.) de nacimiento” con carácter informativo, a partir de la variable “Municipio de nacimiento”.

Como se puede observar en la tabla anteriormente comentada (**Tabla 3**), la frecuencia de NB fue mayor en los niños que en niñas, con una razón (H/M = 1,80).

Cuando se analizan de manera descriptiva las variables relacionadas con las características clínicas de diagnóstico de NB en los casos, el 41,4 % de los diagnósticos de NB fueron en niños/as menores de 18 meses, el 25,7 % de la muestra de casos fue un NB congénito y el diagnóstico como tal, fue en el 39,1 % de los casos identificado por un hallazgo casual. De los 70 casos seleccionados, el 8,6 % presentó al menos una recidiva de la enfermedad o cáncer

recidivante y un 10 % falleció durante el periodo de estudio. En la **tabla 4** se muestran los estadísticos descriptivos de estas variables y las relacionadas con los datos sociodemográficos de los participantes.

Por otra parte, la **tabla 5** muestra las variables de exposición o posibles factores de confusión de casos y controles. En los casos, las madres tomaron durante el primer trimestre de embarazo más progestágenos y consumieron menos ácido fólico y/o complementos vitamínicos durante la etapa periconcepcional y embarazo que las madres de los controles. Las madres de los casos diagnosticados de NB han presentado dos o más abortos previos, se enteran en una semana de gestación más tardía del estado gestante y estuvieron más expuestas a radiación ionizante durante el embarazo que las madres de los controles. Los pacientes con NB presentaron un mayor número de malformaciones/síndromes constitucionales, nacieron antes de la semana 37 de gestación y por cesárea, estuvieron expuestos a una mayor frecuencia de exposición a radiación ionizante y fueron amamantados durante menos semanas con lactancia materna completa que los controles.

En cambio, en la **tabla 6** se observa como los casos presentaron una exposición cuantitativa mayor en todas las drogas legales e ilegales analizadas, como son la exposición al humo de tabaco, de cannabis y la ingesta de gramos de alcohol.

Una vez obtenidos los estadísticos descriptivos, se ha calculado la asociación de todas las variables de exposición con la variable respuesta, identificando como significativas las asociaciones con un grado de significación ( $p$ ) inferior a 0,05. Para ello, se ha utilizado en las variables categóricas la prueba de  $\chi^2$  (*Pearson Chi-Square*) y la prueba exacta de Fisher si el 20 % de las frecuencias esperadas es inferior a 5. En cambio, para las variables ordinales o con categorías ordenadas se ha utilizado la prueba de tendencia  $\chi^2$  de Mantel-Haenszel, siempre y cuando las frecuencias esperadas cercanas a 2 no se presenten en casillas contiguas. En el caso de las variables de exposición cuantitativas, se ha utilizado el modelo de regresión logística.

En las **tablas 4 - 6** se pueden observar los resultados de aplicación de estas pruebas, donde se ha señalado mediante diferentes tipos de simbología los resultados estadísticamente significativos y los obtenidos a través de la prueba exacta de Fisher.

Una vez obtenidas las variables con un grado de significación inferior a 0,05 ( $p < 0,05$ ) en las diferentes pruebas estadísticas aplicadas, se puede afirmar que con una probabilidad de error inferior al 5 % la frecuencia de una determinada variable es distinta en los casos y controles. A continuación, en la misma tabla y desde una perspectiva estadística, excepto para las variables nominales politómicas, se han calculado los índices para valorar el efecto crudo de la exposición sobre la variable respuesta, utilizando para ello la razón de odds (OR) y su intervalo de confianza al 95 %.

**Tabla 3.** Variables seleccionadas para el emparejamiento.

Variables de emparejamiento	Casos = 70 (50 %)		Controles = 70 (50 %)	
	n (%)	Mediana (IQI)	n (%)	Mediana (IQI)
Edad al Dx caso-control (años)		1,2 (2,57)		1,2 (2,37)
Sexo				
H	45 (64,3)		45 (64,3)	
M	25 (35,7)		25 (35,7)	
Etnia				
Española	68 (97,1)		68 (97,1)	
Bereber	2 (2,9)		2 (2,9)	
Municipio de nacimiento				
Abarán	1 (1,4)		1 (1,4)	
Águilas	1 (1,4)		1 (1,4)	
Alcantarilla	1 (1,4)		1 (1,4)	
Alhama de Murcia	1 (1,4)		1 (1,4)	
Bullas	2 (2,9)		2 (2,9)	
Caravaca de la Cruz	2 (2,9)		2 (2,9)	
Cartagena	5 (7,1)		5 (7,1)	
Ceutí	1 (1,4)		1 (1,4)	
Cieza	1 (1,4)		1 (1,4)	
Fuente Álamo	1 (1,4)		1 (1,4)	
Lorca	3 (4,3)		3 (4,3)	
Los Alcázares	3 (4,3)		3 (4,3)	
Mazarrón	2 (2,9)		2 (2,9)	
Molina de Segura	2 (2,9)		2 (2,9)	
Mula	1 (1,4)		1 (1,4)	
Murcia	14 (20,0)		14 (20,0)	
Torre Pacheco	3 (4,3)		3 (4,3)	
Totana	1 (1,4)		1 (1,4)	
Alicante	2 (2,9)		2 (2,9)	
Elche	1 (1,4)		1 (1,4)	
Orihuela	1 (1,4)		1 (1,4)	
Petrel	1 (1,4)		1 (1,4)	
Aldaya	1 (1,4)		1 (1,4)	
Catarroja	2 (2,9)		2 (2,9)	
Liria	1 (1,4)		1 (1,4)	
Manises	1 (1,4)		1 (1,4)	
Masamagrell	1 (1,4)		1 (1,4)	
Torres Torres	1 (1,4)		1 (1,4)	
Utiel	1 (1,4)		1 (1,4)	
Valencia	3 (4,3)		3 (4,3)	
Albacete	1 (1,4)		1 (1,4)	
Fuente-Álamo	1 (1,4)		1 (1,4)	
Almería	2 (2,9)		2 (2,9)	
Huércal-Overa	1 (1,4)		1 (1,4)	
Zaragoza	1 (1,4)		1 (1,4)	
Fuentes de Nava	1 (1,4)		1 (1,4)	
Vitoria	2 (2,9)		2 (2,9)	
Provincia de nacimiento				
Murcia	45 (64,3)		45 (64,3)	
Alicante	5 (7,1)		5 (7,1)	
Valencia	11 (15,7)		11 (15,7)	
Albacete	2 (2,9)		2 (2,9)	
Almería	3 (4,3)		3 (4,3)	
Zaragoza	1 (1,4)		1 (1,4)	
Palencia	1 (1,4)		1 (1,4)	
Álava	2 (2,9)		2 (2,9)	
C. A. de nacimiento				
Región de Murcia	45 (64,3)		45 (64,3)	
Comunidad Valenciana	16 (22,9)		16 (22,9)	
Castilla-La Mancha	2 (2,9)		2 (2,9)	
Andalucía	3 (4,3)		3 (4,3)	
Aragón	1 (1,4)		1 (1,4)	
Castilla y León	1 (1,4)		1 (1,4)	
País Vasco	2 (2,9)		2 (2,9)	

**Abreviaturas:** IQI, intervalo intercuartil; Dx, diagnóstico; H, hombre; M, mujer; C. A., Comunidad Autónoma.

**Tabla 4.** Variables clínicas de casos y sociodemográficas de casos y controles.

	Casos = 70 (50 %)		Controles = 70 (50 %)		χ <sup>2</sup>		OR
	n (%)	Media (SD)	n (%)	Media (SD)	p	p	OR (IC 95 %)
Dx							
Neuroblastoma	61 (87,1)				-	-	
Ganglioneuroblastoma	5 (7,1)				-	-	
Ganglioneuroma	4 (5,7)		-		-	-	
< 18 meses (sí/no)	29 (41,4)				-	-	
NB congénito (sí/no)	18 (25,7)		-		-	-	
Hallazgo casual (sí/no)	27 (39,1)		-		-	-	
Recidiva (sí/no)	6 (8,6)		-		-	-	
Exitus (sí/no)	7 (10)		-		-	-	
Edad madre (años)							
Inicio embarazo		30,8 (4,98)		30,1 (5,33)	0,439		1,026 (0,961 – 1,095)
Nacimiento		30,8 (4,98)		30,8 (5,33)	0,296		1,035 (0,970 – 1,105)
Nivel de estudios							
<u>6 categorías</u>							
Madre							
Sin estudios	5 (7,6)		5 (7,1)		0,629**	0,346	1,308 (0,312 – 5,490)
Graduado escolar	19 (28,8)		12 (17,1)				
Secundaria incompleta	10 (15,2)		15 (21,4)				
Secundaria completa	16 (24,2)		19 (27,1)				
Universitarios incompletos	3 (4,5)		2 (2,9)				
Universitarios completos	13 (19,7)		17 (24,3)				
Padre							
Sin estudios	6 (9,4)		3 (4,4)		0,254**	0,548	2,364 (0,476 – 11,727)
Graduado escolar	20 (31,3)		16 (23,2)				
Secundaria incompleta	8 (12,5)		19 (27,5)				
Secundaria completa	15 (23,4)		16 (23,2)				
Universitarios incompletos	4 (6,3)		2 (2,9)				
Universitarios completos	11 (17,2)		13 (18,8)				
<u>4 categorías</u>							
Madre							
Sin estudios	5 (7,6)		5 (7,1)		0,901**	0,486	1,308 (0,312 – 5,490)
Hasta primaria	29 (43,9)		27 (38,6)				
Secundaria completa	19 (28,8)		21 (30,0)				
Universitarios	13 (19,7)		17 (24,3)				
Padre							
Sin estudios	6 (9,4)		3 (4,4)		0,616**	0,752	2,364 (0,476 – 11,727)
Hasta primaria	28 (43,8)		35 (50,7)				
Secundaria completa	19 (29,7)		18 (26,1)				
Universitarios	11 (17,2)		13 (18,8)				
<u>2 categorías</u>							
Madre							
Hasta Primaria	34 (51,5)		32 (45,7)		0,499	0,500	1,262 (0,609 – 2,616)
Secundaria completa o más	32 (48,5)		38 (54,3)				
Padre							
Hasta Primaria	34 (53,1)		38 (55,1)		0,822	0,823	0,925 (0,442 – 1,936)
Secundaria completa o más	30 (46,9)		31 (44,9)				
Ingresos netos (€/mes)							
<u>6 categorías</u>							
< 800 €	5 (7,5)		5 (7,1)				0,6 (0,090 – 3,986)

	800 € - 1500 €	16 (23,9)		29 (41,4)			0,331 (0,070 – 1,569)
	1500 € - 2000 €	16 (23,9)		12 (17,1)	0,152**	0,226	0,8 (0,159 – 4,023)
	2000 € - 2500 €	17 (25,4)		9 (12,9)			1,133 (0,219 – 5,864)
	2500 € - 3500 €	8 (11,9)		12 (17,1)			0,4 (0,074 – 2,163)
	> 3500 €	5 (7,5)		3 (4,3)			1
<u>4 categorías</u>							
	< 800 €	5 (7,5)		5 (7,1)			1,308 (0,312 – 5,490)
	800 € - 1500 €	16 (23,9)		29 (41,4)	0,088**	0,486	1,405 (0,575 – 3,428)
	1500 € - 2500 €	33 (49,3)		21 (30,0)			1,183 (0,457 – 3,066)
	> 2500 €	13 (19,4)		15 (21,4)			1
<u>2 categorías</u>							
	< 2000 €	37 (55,2)		46 (65,7)	0,209	0,211	0,643 (0,304 – 1,356)
	>2000 €	30 (44,8)		24 (34,3)			

**Abreviaturas:**  $\chi^2$ , chi-cuadrado de Pearson; OR, odds ratio; SD, desviación estándar;  $p$ , nivel de significación; IC 95 %, intervalo de confianza al 95 %; Dx, diagnóstico; NB, neuroblastoma.

\* Significación estadística  $p < 0,05$

\*\* Valor calculado mediante la prueba exacta de Fisher

Tabla 5. Variables de exposición/confusión de casos y controles.

	Casos = 70 (50 %)			Controles = 70 (50 %)			$\chi^2$	OR	
	n (%)	Media (SD)	Mediana (IQI o IQR)	n (%)	Media (SD)	Mediana (IQI o IQR)	p	p	OR (IC 95 %)
<b>Factores obstétricos/reproducción</b>									
Fármacos hormonales (sí/no)	35 (53,0)			46 (65,7)			0,132		0,589 (0,278 – 1,243)
Fármacos hormonales inicio emb. (sí/no)	9 (12,9)			1 (1,4)			0,009**(*)		9,000 (1,171 – 69,163)
Consumo (años)									1
< 1	9 (27,3)			9 (19,6)					0,167 (0,017 – 1,679)
1-2	1 (3,0)			6 (13,1)					0,556 (0,167 – 1,853)
3-5	10 (30,3)			18 (39,1)			0,367**	0,968	1,429 (0,375 – 5,437)
6-10	10 (30,3)			7 (15,2)					0,333 (0,029 – 3,842)
11-15	1 (3,0)			3 (6,5)					0,667 (0,089 – 4,994)
> 15	2 (6,1)			3 (6,5)					
Tratamiento fertilidad (sí/no)	5 (7,3)			1 (1,4)			0,116**		5,390 (0,575 – 258,541)
Tipo									
Tratamiento Hormonal	1 (20,0)			0 (0,0)					
Inseminación Artificial	2 (40,0)			1 (100,0)			1,000**		
FIV	2 (40,0)			0 (0,0)					
Fármacos gestacionales (sí/no)	45 (68,2)			52 (74,3)			0,431		0,742 (0,328 – 1,669)
Fármacos durante la LM (sí/no)	8 (13,1)			32 (48,5)			< 0,001*		0,160 (0,058 – 0,414)
Antiácidos embarazo (sí/no)									
1 <sup>er</sup> trimestre	2 (3,1)			3 (4,3)			1,000**		0,720 (0,059 – 6,523)
2 <sup>o</sup> trimestre	3 (4,7)			4 (5,7)			1,000**		0,811 (0,114 – 5,016)
3 <sup>er</sup> trimestre	3 (4,7)			6 (8,6)			0,497**		0,525 (0,082 – 2,599)
Consumo Antiácidos embarazo (SG)									
1 <sup>er</sup> trimestre			8,5 (7,5 a 9,5)			9 (1 a 13)		0,818	1,057 (0,662 – 1,688)
2 <sup>o</sup> trimestre			13,5 (1,5 a 13,5)			11 (6 a 13)		1,000	1,000 (0,733 – 1,364)
3 <sup>er</sup> trimestre		9,5 (2,65)	7,5 (7,5 a 12,5)		10,7 (3,93)	12,5 (10 a 13)		0,615	0,898 (0,589 – 1,368)
Antibióticos embarazo (sí/no)									
1 <sup>er</sup> trimestre	3 (4,6)			4 (5,7)			1,000**		0,786 (0,111 – 4,854)
2 <sup>o</sup> trimestre	4 (6,1)			9 (12,9)			0,178		0,437 (0,094 – 1,676)
3 <sup>er</sup> trimestre	6 (9,1)			5 (7,1)			0,677		1,3 (0,312 – 5,671)
LM	0 (0,0)			3 (4,6)			0,245**		0,0 (0,000 – 1,341)
Consumo Antibióticos embarazo (SG)									
1 <sup>er</sup> trimestre			1,5 (0)		0,7 (0,38)	0,3 (0,31 a 0,64)		-	-

2° trimestre		1,8 (0,50)	1,5 (1,5 a 2)		1,7 (1,99)	1 (0,28 a 1)		-	-
3° trimestre		2,2 (0,52)	2,5 (1,5 a 2,5)			1 (0,28 a 2)		0,541	1,370 (0,499 – 3,761)
LM (sem)			-			2 (1 a 12)		-	-
Analgésicos embarazo (sí/no)									
1° trimestre	6 (9,1)			29 (41,4)				< 0,001*	0,141 (0,045 – 0,392)
2° trimestre	7 (10,6)			29 (41,4)				< 0,001*	0,168 (0,057 – 0,445)
3° trimestre	7 (10,6)			28 (40,0)				< 0,001*	0,178 (0,061 – 0,473)
LM	5 (8,1)			29 (43,9)				< 0,001*	0,112 (0,315 – 0,333)
Consumo Analgésicos embarazo (SG)									
1° trimestre			7,5 (1,5 a 13,5)			0,6 (0,21 a 1,5)		0,455	4,305 (0,093 – 198,593)
2° trimestre			2,5 (1,5 a 13,5)			0,6 (0,21 a 2)		0,354	2,338 (0,388 – 14,111)
3° trimestre			3,5 (2,5 a 13,5)			5,85 (3 a 13)		0,835	0,964 (0,680 – 1,365)
LM (sem)			0,8 (0)			0,28 (0,21 a 0,36)		-	-
Diuréticos embarazo (sí/no)									
1° trimestre	1 (1,5)			0 (0,0)				0,485**	-
2° trimestre	1 (1,5)			0 (0,0)				0,485**	-
3° trimestre	4 (6,1)			1 (1,4)				0,199**	4,451 (0,422 – 222,311)
LM	1 (1,6)			0 (0,0)				0,484**	-
Consumo Diuréticos embarazo (SG)									
1° trimestre			13,5 (0)			-		-	-
2° trimestre			13,5 (0)			-		-	-
3° trimestre			7,5 (2 a 13)			12 (0)		0,526	0,788 (0,377 – 1,647)
LM (sem)			156,5 (0)			-		-	-
Anti-H embarazo (sí/no)									
2° trimestre	2 (3,0)			1 (1,4)				0,611**	2,156 (0,109 – 129,012)
3° trimestre	3 (4,6)			1 (1,4)				0,355**	3,286 (0,254 – 174,920)
Consumo Anti-H embarazo (SG)									
2° trimestre			9 (4,5 a 13,5)			1 (0)		-	-
3° trimestre			1,5 (1,5 a 13,5)			0,57 (0)		-	-
Anti-H1 embarazo (sí/no)	1 (1,5)			0 (0,0)				0,485**	-
Antieméticos embarazo (sí/no)									
1° trimestre	7 (10,6)			7 (10,0)				0,908	1,068 (0,300 – 3,804)
2° trimestre	5 (7,6)			6 (8,6)				0,832	0,874 (0,200 – 3,641)
3° trimestre	1 (1,5)			3 (4,3)				0,620**	0,344 (0,006 – 4,436)
LM	0 (0,0)			1 (1,5)				1,000**	-
Consumo Antieméticos embarazo (SG)									
1° trimestre		6,8 (2,93)	6,5 (4,5 a 10,5)		5,8 (5,09)	4 (1 a 11)		0,641	1,067 (0,812 – 1,404)
2° trimestre		9,1 (4,83)	11,5 (5,5 a 12,5)		5,3 (3,39)	6 (2 a 7)		0,162	1,283 (0,905 – 1,819)
3° trimestre			12,5 (0)			6 (0,57 a 9)		-	-
LM (sem)			-			0,57 (0)		-	-

Antidepresivos embarazo (sí/no)	4 (6,1)			0 (0,0)			0,053**		1,065 (0,992 – 1,132)
1 <sup>er</sup> trimestre	3 (4,6)			0 (0,0)			0,112**		-
2 <sup>o</sup> trimestre	0 (0,0)			0 (0,0)			0,485**		-
3 <sup>er</sup> trimestre	2 (3,0)			0 (0,0)			0,234**		-
Consumo Antidepresivos embarazo (SG)									
1 <sup>er</sup> trimestre			11 (9,5 a 12,5)			-		-	-
2 <sup>o</sup> trimestre			-			-		-	-
3 <sup>er</sup> trimestre			1,5 (0)			-		-	-
Ansiolíticos embarazo (sí/no)									
1 <sup>er</sup> trimestre	3 (4,6)			3 (4,3)			1,000**		1,063 (0,137 – 8,233)
2 <sup>o</sup> trimestre	3 (4,6)			2 (2,9)			0,674**		1,619 (0,179 – 19,906)
3 <sup>er</sup> trimestre	3 (4,6)			2 (2,9)			0,674**		1,619 (0,179 – 19,906)
LM	2 (3,2)			0 (0,00)			0,610**		2,167 (0,110 – 129,747)
Consumo Ansiolíticos embarazo (SG)									
1 <sup>er</sup> trimestre			9 (4,5 a 13,5)			0,8 (0,6 a 1)		-	-
2 <sup>o</sup> trimestre			8,5 (3,5 a 13,5)			0,6 (0)		-	-
3 <sup>er</sup> trimestre			9 (2,5 a 15,5)			0,6 (0)		-	-
LM (sem)			21,7 (0)			-		-	-
Progestágenos embarazo (sí/no)									
1 <sup>er</sup> trimestre	6 (9,1)			1 (1,4)			0,057**		6,9 (0,793 – 321,830)
2 <sup>o</sup> trimestre	2 (3,0)			0 (0,0)			0,234**		-
3 <sup>er</sup> trimestre	2 (3,0)			1 (1,4)			0,611**		2,156 (0,109 – 129,012)
Consumo Progestágenos embarazo (SG)									
1 <sup>er</sup> trimestre			7,5 (3,5 a 8,5)			2,57 (0)		0,441	1,735 (0,427 – 7,051)
2 <sup>o</sup> trimestre			13,5 (0)			-		-	-
3 <sup>er</sup> trimestre			11,5 (9,5 a 13,5)			11 (0)		0,806	1,208 (0,267 – 5,460)
Ácido fólico									
Previo FUR (sí/no)	10 (15,4)			22 (31,4)			0,029*		0,397 (0,153 – 0,985)
Total (sem)			6 (2 a 8)			11,7 (8 a 18)		0,027*	0,762 (0,599 – 0,969)
3 meses previos (sem)		5,8 (3,46)	6 (2 a 8)		10,2 (3,46)	11,7 (8 a 13,04)		0,009*	0,725 (0,569 – 0,923)
Embarazo (sí/no)	54 (83,1)			70 (100,0)			< 0,001*		-
Periodo embrionario (SG)		4,2 (2,36)	4 (3 a 6)		5,6 (2,70)	7 (3 a 8)		0,004*	0,808 (0,700 – 0,932)
Embarazo (SG)		23,44 (0,95)			30,58 (1,67)			0,001*	0,941 (0,909 – 0,975)
1 <sup>er</sup> trimestre (sí/no)	48 (73,9)			67 (95,7)		10 (7 a 13)		< 0,001*	0,126 (0,023 – 0,479)

SG 2º trimestre (sí/no)	50 (76,9)	7,8 (2,56)	8 (6 a 9)	67 (95,7)	9,4 (3,12)	13 (0)	0,001*	0,012*	0,843 (0,737 – 0,963)
SG 3º trimestre (sí/no)	47 (72,3)	12,3 (2,46)	13 (0)	60 (85,7)	12,5 (1,96)	12,5 (10,5 a 13)	0,055	0,763	0,149 (0,027 – 0,575)
SG LM (sí/no)	6 (9,8)	11,2 (1,98)	12 (10 a 12)	21 (31,8)	11,0 (3,92)	10,6 (4 a 14)	0,002*	0,659	0,975 (0,824 – 1,152)
Sem			24 (12 a 24)					0,206	0,435 (0,164 – 1,111)
Complementos vitamínicos gestacionales									1,028 (0,910 – 1,160)
Previo FUR (sí/no)	3 (4,6)			7 (10,0)			0,328**		0,234 (0,072 – 0,672)
Total (sem)		8,0 (4,00)	8 (4 a 12)		16,9 (8,07)	16 (8 a 24)		0,169	1,050 (0,974 – 1,133)
3 meses previos (sem)		8,0 (4,00)	8 (4 a 12)		11,6 (2,46)	13,04 (8 a 13,04)		0,142	
Embarazo (sí/no)	26 (40,0)			31 (44,3)			0,614		0,838 (0,399 – 1,758)
Periodo embrionario (sem)			3 (0 a 5)			4 (0 a 7)		0,591	0,953 (0,799 – 1,136)
Embarazo (SG)			0 (0 a 29)			28 (19 a 34)		< 0,001*	0,924 (0,891 – 0,959)
1º trimestre (sí/no)	18 (27,7)			21 (30,0)			0,768		0,894 (0,395 – 2,011)
SG		7,7 (2,30)	7 (6 a 9)		8,9 (3,31)	9 (7 a 11)		0,206	0,860 (0,681 – 1,086)
2º trimestre (sí/no)	23 (35,4)		13 (12 a 13)	30 (42,9)		13 (12 a 13)	0,374	0,717	0,730 (0,343 – 1,548)
SG			12 (10 a 12)	25 (35,7)		12,5 (10 a 13)	0,820	0,870	1,037 (0,850 – 1,266)
3º trimestre (sí/no)	22 (33,9)			10 (15,2)			0,057		0,921 (0,426 – 1,987)
SG									1,013 (0,867 – 1,183)
LM (sí/no)	3 (4,9)								0,290 (0,050 – 1,214)
Sem		24,0 (0,00)	24 (0)		13,5 (16,68)	13,7 (4 a 15)		0,244	1,053 (0,965 – 1,149)
N.º tintes capilares durante el embarazo			0 (0 a 1)			0 (0 a 2)		0,301	0,932 (0,816 – 1,065)
1º trimestre			1 (0,5 a 2)			1 (0 a 2)		0,709	0,904 (0,531 – 1,538)
2º trimestre			1 (0,5 a 2)			2 (1 a 3)		0,365	0,779 (0,454 – 1,337)
3º trimestre		1,2 (1,04)	0 (0 a 2)		1,4 (2,13)	1 (1 a 92)		0,347	0,763 (0,435 – 1,340)
SG conoce embarazo			7 (5 a 8)			4 (3 a 5)		< 0,001*	1,720 (1,399 – 2,114)
Duración embarazo (SG)			39,57 (37,86 a 40,29)			39,86 (39 a 40,43)		0,047*	0,798 (0,639 – 0,997)
< 37 SG (sí/no)	8 (11,4)			3 (4,3)			0,116		2,882 (0,653 – 17,489)
> 42 SG (sí/no)	1 (1,4)			3 (4,3)			0,620**		0,324 (0,006 – 4,176)
Primer embarazo (sí/no)	28 (40,6)			26 (37,1)			0,678		1,156 (0,552 – 2,421)
N.º orden nacimiento			2 (1 a 2)			2 (1 a 2)		0,951	0,992 (0,773 – 1,274)

Tipo de parto (sí/no)									
Cesárea	32 (45,7)			13 (18,6)				0,001*	3,692 (1,622 – 8,635)
Epidural	22 (33,3)			39 (55,7)				0,009*	0,397 (0,186 – 0,843)
<b>Radiación ionizante</b>									
Radiación ionizante embarazo (sí/no)	9 (13,6)			1 (1,5)				0,008**(*)	10,737 (1,395 – 477,285)
Radiación ionizante caso/control									
1ª sem de vida									
N.º Equiv. Rx Tórax mSv			0,0 (0) 0,0 (0)			0,0 (0) 0,0 (0)		0,479	1,149 (0,782 – 1,688)
Neonato		6,5 (45,77)			2,9 (16,68)				
N.º Equiv. Rx Tórax mSv			0,0 (0)			0,0 (0)		0,583	1,184 (0,648 – 2,162)
1 año									
N.º Equiv. Rx Tórax mSv			0,0 (0) 0,0 (0)			0,0 (0) 0,0 (0)		0,334	1,119 (0,891 – 1,406)
18 meses									
N.º Equiv. Rx Tórax mSv			0,0 (0 a 1) 0,0 (0 a 0,02)			0,0 (0 a 0,99) 0,0 (0 a 0,02)		0,244	1,257 (0,856 – 1,848)
Sospecha Dx/Entrevista									
N.º Equiv. Rx Tórax mSv mSv†		1,35 (0,49)	0,0 (0 a 1) 0,0 (0 a 0,2)	0,40 (0,19)		0,0 (0 a 0,98) 0,0 (0 a 0,2)		0,107	1,211 (0,959 – 1,529) 1,141 (0,973 – 1,339)
Infecciones vaginales (sí/no)	8 (12,5)			18 (25,7)				0,053	0,413 (0,143 – 1,109)
Malformaciones congénitas/síndromes constitucionales (sí/no)	18 (25,7)			2 (2,9)				< 0,001*	11,769 (2,592 – 107,502)
N.º malformaciones/síndromes		1,3 (0,60)			2 (0,00)			0,179	0,2 (0,019 – 2,093)
N.º Abortos previos			0 (0 a 1)			0 (0)		0,391	1,271 (0,735 – 2,198)
≥ 2 abortos previos (sí/no)	6 (8,7)			2 (2,9)				0,165**	3,238 (0,549 – 33,680)
Peso nacimiento (g)			3395 (3020 a 3660)			3325 (3065 a 3615)		0,842	1,000 (0,999 – 1,000)
< 2500 g (sí/no)	6 (8,6)			4 (5,7)				0,512	1,547 (0,347 – 7,789)
Plaguicidas intradomiciliarios (sí/no)	43 (68,3)			45 (64,3)				0,629	1,194 (0,546 – 2,624)
Lactancia materna									
Completa (LMC [sem])		6,57	1,6 (0 a 9,7)		10,89	4,35 (0 a 21,74)		0,017*	0,960 (0,929 – 0,993)
Total (LMT [sem])		17,16	10,8 (1 a 26,1)		22,47	12,5 (2,17 a 34,8)		0,218	0,991 (0,976 – 1,006)

**Abreviaturas:**  $\chi^2$ , chi-cuadrado de Pearson; OR, odds ratio; SD, desviación estándar; IQI, intervalo intercuartil; IQR, amplitud intercuartil;  $p$ , nivel de significación; IC 95 %, intervalo de confianza al 95 %; FIV, fecundación in vitro; LM, lactancia materna; SG, semanas de gestación; sem, semanas; Anti-H, antihistamínicos; Anti-H1, antihistamínicos H1; FUR, fecha de última regla; Rx, radiografías; mSv, milisievert; Dx, diagnóstico; g, gramos; LMC, lactancia materna completa; LMT, lactancia materna total.

\* Significación estadística  $p < 0,05$

\*\* Valor calculado mediante la prueba exacta de Fisher

† Comparación de medias

Se considera:

1. Fármacos anticonceptivos hormonales: en los cinco años previos a la concepción
2. Tratamientos de fertilidad incluyen: tratamiento hormonal, fecundación in vitro, inseminación artificial e inyección intracitoplasmática
3. Radiación ionizante: cualquier exposición a radiación ionizante durante la primera semana de vida / periodo neonatal / primer año / 18 meses de vida y hasta la sospecha de diagnóstico del caso o fecha de entrevista del control
  - **Milisievert (mSv):** unidad de medida de la dosis efectiva que tiene en cuenta el tipo de radiación y la sensibilidad de los tejidos y órganos
  - **Dosis efectiva:** mide el potencial para causar daño que produce la radiación ionizante<sup>174</sup>
4. Infecciones vaginales: testadas por informe clínico
5. Plaguicidas intradomiciliarios: uso esporádico de al menos una vez cada 6 meses

**Tabla 6.** Drogas legales e ilegales en casos y controles.

	Casos			Controles			$\chi^2$	OR	
	n (%)	Media (IC 95 %)	Mediana (IQI o IQR)	n (%)	Media (IC 95 %)	Mediana (IQI o IQR)	p	p	OR (IC 95 %)
<b>Drogas legales e ilegales</b>									
Al inicio del embarazo									
Etanol									
Etanol madre (sí/no) g/día	33 (61,1)		7,14 (2 a 14,3)	48 (68,6)		2,84 (1,64 a 6,64)	0,389	0,221	0,720 (0,320 – 1,623) 1,017 (0,990 – 1,045)
Tabaco									
Madre fumadora (sí/no) cig/sem	38 (55,9)	89,8 (51,87)	94,5 (49 a 140)	29 (41,4)	64,7 (49,20)	70 (28 a 70)	0,091	0,053	1,791 (0,864 – 3,719) 1,010 (0,999 – 1,021)
Padre fumador (sí/no) cig/sem	44 (64,7)	124,3 (72,10)	140 (70 a 210)	36 (51,4)	100,6 (76,82)	70 (44,5 a 140)	0,116	0,161	1,731 (0,828 – 3,635) 1,004 (0,998 – 1,011)
Cannabis ( $\geq 1$ v/sem)									
Consumo madre (sí/no)	6 (9,1)			2 (2,9)			0,156**		3,4 (0,575 – 35,375)
Consumo padre (sí/no)	16 (24,2)			4 (5,7)			0,002*		5,28 (1,556 – 22,782)
Embarazo									
Tabaco									
Madre fumadora (sí/no) cig/sem	29 (42,7)		35 (14 a 70)	12 (17,1)		14 (14 a 24,5)	0,001*	0,027*	3,594 (1,541 – 8,647) 1,055 (1,006 – 1,106)
Cualquier exposición ( $\geq 1$ v/sem) (sí/no)	54 (79,4)			42 (60,0)			0,013*		3,571 (1,135 – 5,953)
Padre fumador (sí/no) cig/sem	44 (64,7)	121,9 (73,26)	140 (59,5 a 210)	32 (45,7)	115,7 (85,95)	105 (52,5 a 140)	0,025*	0,731	2,177 (1,040 – 4,577) 1,001 (0,995 – 1,007)
Exposición total fetal humo ambiental cig/sem		130,6 (121,70)			82 (93,80)			0,011*	1,004 (1,001 – 1,007)
N.º fumadores exposición fetal								0,053	1,495 (0,995 – 2,248)
1	22 (32,4)			19 (27,1)					
2	30 (44,1)			23 (32,9)					

Cannabis ( $\geq 1v/sem$ )									
Consumo madre (sí/no)	5 (7,6)			2 (2,9)				0,264**	2,787 (0,434 – 30,054)
Cualquier exposición (sí/no)	22 (33,3)			5 (7,1)				< 0,001*	6,5 (2,156 – 23,336)
Consumo padre (sí/no)	13 (19,7)			4 (5,7)				0,014*	4,047 (1,151 – 17,865)
Postnatal									
Tabaco (sí/no)									
Madre fumadora (sí/no) cig/sem	33 (51,6)	83,1 (54,89)	70 (35 a 140)	22 (33,3)	34,4 (23,75)	28 (21 a 42)		0,035*	2,129 (1,052 – 4,307) 1,028 (1,010 – 1,045)
Fuma después Dx	34 (50,0)			-					
Padre fumador (sí/no) cig/sem	40 (62,5)	120,3 (72,88)	140 (59,5 a 175)	31 (47,0)	110,0 (87,17)	70 (35 a 40)		0,075	1,882 (0,883 – 4,026) 1,002 (0,996 – 1,008)
Fuma después Dx	37 (55,2)			-					
Exposición total postnatal humo ambiental cig/ sem		118,0 (118,43)			63,1 (89,04)			0,005*	1,005 (1,002 – 1,009)
N.º fumadores exposición Postnatal								0,026*	1,636 (1,060 – 2,524)
1	23 (35,9)			20 (30,3)					
2	24 (37,5)			16 (24,2)					
Cannabis ( $\geq 1v/sem$ )									
Consumo madre (sí/no)	2 (3,2)			2 (3,0)				1,000**	1,067 (0,075 – 15,138)
Consumo padre (sí/no)	12 (19,4)			4 (6,1)				0,023*	3,72 (1,035 – 16,642)

**Abreviaturas:**  $\chi^2$ , chi-cuadrado de Pearson; OR, odds ratio; IC 95 %, intervalo de confianza al 95 %; IQI, intervalo intercuartil; IQR; amplitud intercuartil;  $p$ , nivel de significación; g, gramos; cig, cigarrillos; sem, semana; v, vez; Dx, diagnóstico.

\* Significación estadística  $p < 0,05$

\*\* Valor calculado mediante la prueba exacta de Fisher

#### 4.2.2. Análisis multivariante

Como última etapa del análisis estadístico, se ha realizado un análisis multivariante donde se ha utilizado un modelo apropiado para analizar datos procedentes de diseños de casos y controles con sujetos emparejados mediante regresión logística condicional. La principal ventaja de este tipo de análisis es la facilidad para incluir posibles variables de confusión que no han intervenido en el emparejamiento, así como para analizar posibles interacciones. De esta forma, se podrá valorar el efecto de las variables de exposición sobre la variable dependiente o de respuesta, controlando los sesgos introducidos por las variables de confusión no intervinientes en el emparejamiento e incorporando el efecto de las variables modificadoras. En primer lugar, se han seleccionado todas las variables de confusión que han obtenido significación estadística a través de un análisis univariante de regresión logística para cada variable de control y una variable de confusión próxima a la significación que ha considerado el investigador/a. Como se han contado con muchas variables de este tipo, se han seleccionado como variables de confusión un subconjunto de ellas, siguiendo unos determinados criterios teóricos mencionados a continuación:

- Se han excluido los factores cuya medida incorpore cierta subjetividad.
- Si dos o más variables de control miden aspectos parecidos, se han incluido solo la variable con la medición más objetiva y fiable.

Finalmente, las variables seleccionadas como variables de confusión fueron el consumo de ácido fólico de la madre durante el embarazo, el parto por cesárea, la presencia de malformaciones congénitas/síndromes constitucionales, el tratamiento hormonal al inicio del embarazo, la dosis efectiva característica de radiación ionizante total previa a la sospecha del diagnóstico/entrevista y las semanas de amamantamiento con lactancia materna completa.

En segundo lugar, se ha seleccionado todas las potenciales variables de confusión y modificadoras del efecto a partir de las variables de confusión, para poder evaluar los términos de interacción. Una vez evaluados los términos de interacción, se ha procedido a evaluar los términos de confusión. Para ello, se ha utilizado una estrategia de ajuste de la confusión, realizando automáticamente la valoración de la confusión en los modelos reducidos en base a un cambio superior al 10 % de la OR estimada en el modelo de referencia, sugiriendo el modelo ajustado que mejor estima el efecto de la variable o variables de exposición.

Durante la regresión logística condicional, se excluyeron todas las posibles interacciones por no obtener un resultado estadísticamente significativo en la prueba de significación global o en la prueba de significación de cada término de interacción. Finalmente, tras evaluar el ajuste de confusión mediante el procedimiento anteriormente mencionado, se ha obtenido el modelo reducido que estima el efecto de las variables de exposición con mayor precisión.

En la **tabla 7** se pueden observar los resultados ajustados del modelo reducido mediante regresión logística condicional.

**Tabla 7.** Variables de exposición ajustadas por análisis emparejado.

<b>Variables</b>	<b>OR (IC 95 %)</b>	<b>p</b>
Lactancia materna completa (sem)	0,952 (0,907 – 0,998)	0,041*
Consumo de suplementos de ácido fólico en el embarazo (SG)	0,939 (0,898 – 0,982)	0,006*
Tabaquismo materno en el embarazo (cig/sem)	1,058 (1,021 – 1,096)	0,002*
Cualquier exposición a cannabis intrauterina (sí/no)	4,108 (1,212 – 13,921)	0,023*
Radiación ionizante previa a la sospecha diagnóstica (mSv)	1,196 (1,011 – 1,414)	0,037*
Tratamiento hormonal al inicio del embarazo (sí/no)	9,325 (1,509 – 57,621)	0,016*

\* Significación estadística  $p < 0,05$

Una vez obtenido el modelo ajustado por factores de confusión para controlar los sesgos introducidos por las variables confusoras en la estimación del efecto, se observa que tanto la asociación con el tabaquismo materno y cualquier exposición al humo ambiental de cannabis durante el embarazo, como la dosis efectiva de radiación ionizante procedente de fuentes médicas previa a la sospecha del diagnóstico, la ingesta de tratamiento hormonal al inicio del periodo gestacional, el consumo de suplementos de ácido fólico durante el embarazo y la duración de la lactancia materna completa, son estadísticamente significativas.

Por lo tanto, tras realizar los distintos análisis estadísticos para los tres primeros objetivos específicos planteados en el presente estudio de investigación, los resultados indican que por cada cigarrillo a la semana de exposición al humo ambiental de tabaco y de cannabis por vía intrauterina, el riesgo de desarrollar neuroblastoma en la descendencia se multiplica por 1,058 (OR = 1,058; IC 95 %: 1,021-1,096) para el tabaquismo materno y se multiplica por 4,108 (OR = 4,108; IC 95 %: 1,212-13,921) cuando la madre está expuesta de forma activa o pasiva al menos al humo de un cigarrillo de cannabis a la semana.

Aparte de los objetivos planteados, los resultados indican que tomar tratamiento hormonal al inicio del embarazo multiplica un 9,325 (OR = 9,325; IC 95 %: 1,509-57,621) el riesgo de

desarrollar la enfermedad. Y que, por cada unidad añadida de dosis efectiva de radiación ionizante procedente de fuentes médicas previa a la sospecha del diagnóstico, el riesgo de desarrollar la enfermedad se multiplica por 1,196 (OR = 1,196; IC 95 %: 1,011-1,414).

En el análisis multivariable también se observó una asociación inversa o protectora con el consumo de suplementos de ácido fólico durante el embarazo (OR = 0,939; IC 95 %: 0,898-0,982) y la duración de la lactancia materna completa (OR = 0,952; IC 95 %: 0,907-0,998). Por esta razón, por cada semana de duración de amamantamiento con lactancia materna completa y de consumo de folatos durante el embarazo, el riesgo de desarrollar la enfermedad disminuye por 0,048 y 0,061, respectivamente, actuando la duración de ambas variables como factores de protección frente a la enfermedad.

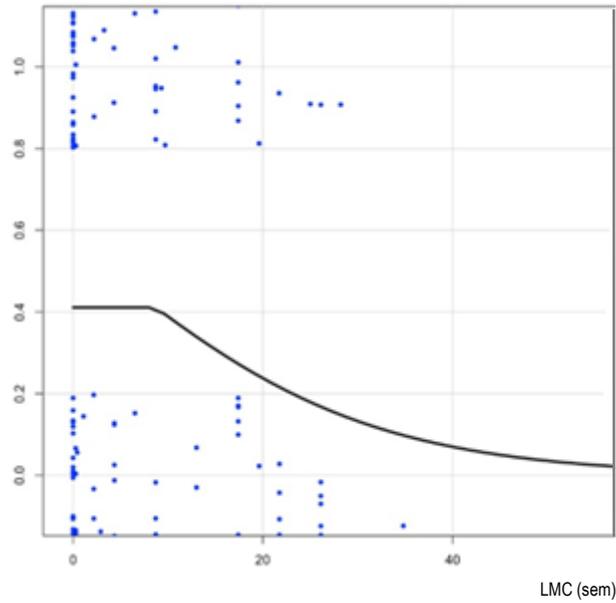
#### **4.2.3. Análisis Multivariate Adaptive Regression Splines (MARS)**

Se realizó un Análisis *Multivariate Adaptive Regression Splines* (MARS), un método de modelación no paramétrico que extiende el modelo lineal incorporando no linealidades e interacciones de variables. Es una herramienta flexible que automatiza la construcción de modelos de predicción, seleccionando variables relevantes, transformando las variables predictoras, tratando valores perdidos y previniendo sobreajustes mediante un autotest. Permite predecir tomando en cuenta factores estructurales que pudieran tener influencia sobre la variable respuesta, generando modelos hipotéticos y predictivos.

Se procedió a realizar un análisis MARS para las siguientes variables cuantitativas:

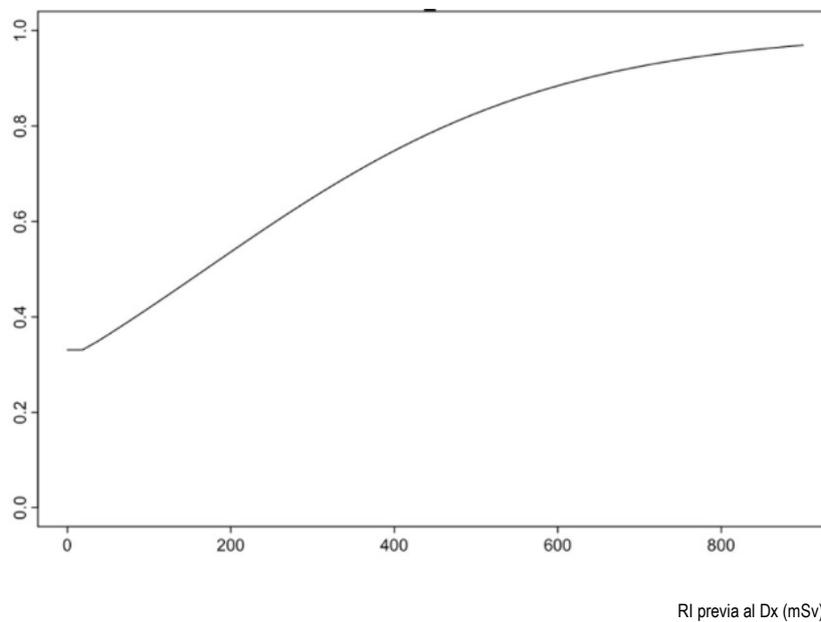
1. Duración de la lactancia materna completa (semanas)
2. Dosis efectiva característica de radiación ionizante total previa al diagnóstico (mSv)

Los resultados finales servirán para identificar puntos de corte relevantes en cada serie de datos.



**Figura 6.** Regresión de la lactancia materna completa.

En la lactancia materna completa se observa el efecto de disminución de riesgo de desarrollar la enfermedad a partir de las 10 primeras semanas de duración.



**Figura 7.** Regresión de la dosis efectiva característica de radiación ionizante total previa al diagnóstico.

En la dosis efectiva característica de radiación ionizante procedente de pruebas médicas se incrementa el riesgo a partir de 20 mSv recibidos previos al diagnóstico de NB.



## **5. Discusión**



Este estudio es la primera investigación epidemiológica en la CARM, en España y uno de los pocos estudios llevados a cabo en Europa<sup>97,116,175,176</sup>, donde se evalúa los factores de riesgo y de protección del NB. Nuestro estudio sugiere que, las exposiciones a radiación ionizante, a tratamientos hormonales al inicio del embarazo, a humo ambiental de tabaco y cannabis durante el embarazo son factores de riesgo medioambientales que podrían contribuir al desarrollo del NB y, que la duración de la lactancia materna completa y el consumo de suplementos de folatos podría actuar como factor preventivo o protector asociado a un menor riesgo de desarrollar la enfermedad.

Estudios previos reportan que la exposición al humo de tabaco durante el embarazo, especialmente por el consumo materno, incrementa el riesgo de NB<sup>13,67,95,110,115</sup>. La mayoría de los estudios que examinan en profundidad el uso de tabaco por trimestre de embarazo o por cigarrillos fumados al día, no muestran un patrón claro<sup>95,97,116,120</sup>. También existe evidencia al examinar el hábito de fumar en el periodo previo a la concepción<sup>114,115</sup>.

El humo del cigarrillo de tabaco contiene decenas de sustancias químicas que son mutagénicas y carcinogénicas, incluyendo la nicotina<sup>120,177,178</sup>. Uno de los mecanismos de acción de la nicotina y su metabolito (NNK) es inhibir la destrucción apoptótica de las células con mutaciones del ADN, permitiendo su persistencia e incrementando las posibilidades de la descendencia de desarrollar transformaciones malignas<sup>178</sup>. Estudios previos sugieren que la exposición al humo de tabaco produce una sobrecarga de radicales libres que son responsables de la inhibición de las enzimas antioxidantes y del daño celular de las células del NB<sup>179</sup>. En las poblaciones que han experimentado un aumento en la prevalencia de tabaquismo entre las mujeres en edad fértil durante las últimas décadas, este aumento de la exposición al humo de tabaco podría ayudar a explicar la mayor incidencia de NB en los últimos años<sup>180</sup>.

La asociación entre el tabaquismo parental y el NB fue el tema central de varios estudios que no encontraron asociación significativa entre el tabaquismo materno y la malignidad en la descendencia<sup>67,76,110,116,120,181-183</sup>. Sin embargo, un estudio basado en 101 casos y niños/as con otros tipos de cáncer como controles, encontró un riesgo elevado con el tabaquismo materno durante el año previo al nacimiento del niño/a (OR = 1,9; IC 95 %: 1,1-3,2)<sup>95</sup>. La historia paterna se ha evaluado con menos frecuencia, dos investigaciones no reportaron asociación antes o durante el embarazo<sup>113,120</sup>, mientras que tres estudios encontraron un riesgo elevado con el tabaquismo periconcepcional del padre<sup>114,181,182</sup>. En nuestro estudio, el efecto se observa sobre

todo con el consumo materno de tabaco (OR = 1,058; IC 95 %: 1,021-1,096). Esto es debido, en nuestra opinión, porque la exposición es más directa a través de un humo de primera mano. Por cada cigarrillo/semana que se incremente el consumo durante el embarazo se incrementará el riesgo de desarrollar la enfermedad en un 5,8 %. La exposición al humo ambiental de tabaco en los supervivientes de cáncer después del diagnóstico sigue siendo alarmante en nuestra muestra.

Hasta ahora los resultados de diferentes estudios sobre tabaquismo durante el embarazo y el riesgo de NB no han sido concluyentes porque los distintos estudios de investigación comprendían un alto riesgo de sesgo debido a diferencias metodológicas. En nuestro caso, hemos intentado minimizar todo lo posible el riesgo de sesgo, utilizando técnicas para minimizarlo durante el diseño, trabajo de campo y análisis estadístico.

Numerosos estudios epidemiológicos han examinado los efectos del consumo de drogas ilegales durante el embarazo y sus resultados<sup>95,120,126,183</sup>. Un estudio asocia el consumo materno de marihuana durante el primer trimestre de embarazo, con un alto riesgo de desarrollar NB en la descendencia, especialmente en niños/as que fueron diagnosticados/as durante el primer año de vida<sup>126</sup>. El humo ambiental de cannabis es la principal fuente de exposición a compuestos n-nitrosos, que son potentes neurocarcinógenos. Además, las células del neuroblasto (embrionario) que son responsables de la producción de las células nerviosas, contienen receptores de cannabinoides que responden una vez estimulados por la sustancia<sup>184</sup>. En el análisis multivariable encontramos un efecto similar en nuestro estudio cuando la madre tiene cualquier exposición al humo ambiental de cannabis durante el embarazo (OR = 4,108; IC 95 %: 1,212-13,921). Por lo tanto, por la exposición pasiva o activa procedente de cada cigarro/semana de cannabis durante la gestación, el riesgo de desarrollar la enfermedad es 4 veces mayor. A través del cuestionario utilizado en el estudio, se detectaron niveles de exposición elevados a cannabis tanto en casos como controles. Dejando a un lado el sesgo de memoria o el miedo que pueden tener los padres a la hora de afrontar que se ha consumido este tipo de sustancia y/o la falta de un mayor tamaño muestral con una mejor potencia estadística asociada, podría ser la razón por la que no se han obtenido resultados estadísticamente significativos a la hora de asociar la exposición a cannabis durante las diferentes etapas del embarazo con el desenlace de la enfermedad, a pesar de que se haya encontrado asociación cuando existe cualquier exposición al humo de cannabis durante el embarazo y el efecto investigado pueda ser clínicamente interesante.

Está bien establecido, que la exposición fetal a alcohol es la causante de la interrupción del desarrollo neuronal normal. La exposición temprana a etanol interfiere en la migración celular y la proliferación neuronal, pudiendo causar la pérdida de células neuronales<sup>121</sup>. También se ha demostrado que induce la apoptosis en las células de la cresta neural<sup>122,123</sup>. La posibilidad de que existiera relación entre el consumo de alcohol y el NB fue planteada por los informes de casos que asociaban el tumor con el síndrome alcohólico fetal<sup>185-187</sup>.

No obstante, existen pocas investigaciones epidemiológicas sobre el consumo de alcohol y el NB. Dos estudios de base poblacional, realizados en Pennsylvania y en Alemania, informaron de una fuerte asociación entre la enfermedad y el consumo diario o atracones de alcohol durante el embarazo<sup>97,110</sup>. Sin embargo, en Alemania el consumo de alcohol de bajo a moderado durante la etapa del embarazo no es un tabú social. El estudio restante, recoge datos de los pacientes de Pennsylvania que fueron diagnosticados entre el año 1970 y 1979, es decir, antes de que se publicara el primer informe procedente de Estados Unidos sobre el consumo de alcohol durante el embarazo<sup>188</sup>. Por lo tanto, estos hallazgos sobre el consumo de alcohol se ven reforzados por el hecho de que ambos estudios investigaron culturas en las que el consumo moderado durante el embarazo era socialmente aceptado, lo que potencialmente disminuye la preocupación de que las madres de casos y controles pudieran modificar sus respuestas de una manera socialmente aceptable, produciéndose sesgo de respuesta. Además, un gran estudio de casos y controles más reciente de pacientes norteamericanos encontró un riesgo elevado de consumir alcohol en el segundo trimestre (OR = 1,6; 95 %: 1,0-2,4), en cambio, si se bebía durante el primer y tercer trimestre de embarazo, se asoció con riesgos más débiles (OR = 1,2; 1,4, respectivamente), no observándose una tendencia de dosis-respuesta<sup>120</sup>. A medida que el consumo de alcohol durante el embarazo está peor visto por la sociedad moderna de Estados Unidos, el sesgo producido por la validez de respuesta por parte de la población general es una gran preocupación<sup>189</sup>. En cambio, un estudio que utilizó otros casos de cáncer pediátrico como población control, no encontró asociación con el consumo de alcohol<sup>95</sup>. En nuestro estudio no se ha encontrado relación entre la ingesta materna de gramos de alcohol durante la etapa periconcepcional y el riesgo de NB. Aparte de contar con varios valores desconocidos para dicha variable continua, se debe sumar el sesgo de respuesta aportado por las madres, por no ser la ingesta de alcohol materna durante la etapa periconcepcional y durante el periodo de estudio, un factor socialmente aceptable en España.

La radiación ionizante (RI) es un conocido cancerígeno transplacentario. La exposición fetal a RI durante el embarazo, especialmente durante el inicio del periodo gestacional, puede dar lugar a mutaciones genéticas. La RI se asocia a un mayor riesgo de desarrollar las principales neoplasias malignas pediátricas, incluyendo el NB<sup>190</sup>. La célula embrionaria con un corto ciclo celular y menor tiempo de reparación mutacional, es especialmente susceptible al efecto de la radiación ionizante. Aunque el cáncer puede desarrollarse en cualquier nivel de exposición a la radiación<sup>168</sup>, en nuestro estudio se decidió no medir de manera cuantitativa la exposición a radiación ionizante fetal, porque sería necesaria una monitorización de la exposición laboral y una investigación físico-médica de la exposición de la radiación ionizante de la madre durante los distintos trimestres del embarazo, para disminuir la obtención de posibles resultados sesgados. A pesar de que un estudio reciente ha encontrado asociación de la exposición ocupacional materna a RI con el NB infantil en la descendencia, la información se basó en exposiciones autoinformadas mediante cuestionarios bajo la percepción del participante en su puesto de trabajo<sup>98</sup>. Es necesario realizar estudios más amplios con una mejor evaluación de la exposición.

En nuestro estudio se encontró asociación entre la medida de la dosis efectiva de RI procedente de fuentes médicas hasta la sospecha del diagnóstico/entrevista del niño/a y el riesgo de NB en la descendencia. Los resultados sugieren que por cada unidad extra de dosis efectiva de RI que recibe el menor, el riesgo de desarrollar NB se incrementa en un 19,6 %. Además, se ha observado un incremento del riesgo a partir de los 20 mSv recibidos previos al diagnóstico. Como la probabilidad de desarrollar cáncer aumenta con el incremento de la dosis de radiación<sup>168</sup>, nuestra intención fue siempre recopilar la máxima información sobre la dosis de RI a la que estuvo expuesto el caso/control. Aun así, se debe tener en cuenta que solo se ha calculado la dosis efectiva de RI a partir de las pruebas recogidas en la HC del paciente, sin contar con las pruebas que se hayan podido realizar en centros hospitalarios privados, fuera de la C. A. o que no se haya tenido acceso a través de la HC electrónica del paciente. Es fundamental y necesario que toda dosis recibida procedente de fuentes médicas en el paciente sea documentada una vez finalizado cada procedimiento, así como un buen establecimiento de niveles referenciales de dosis para los pacientes. Es imprescindible contar en el futuro con una historia radiológica de cada paciente, para evitar cualquier irradiación repetida e innecesaria y poder acceder a este tipo de información de manera no sesgada.

El presente estudio, clasifica la lactancia materna en lactancia materna completa y total. Nuestro hallazgo de una relación inversa con la lactancia materna es consistente con un estudio a gran

escala de Estados Unidos y con un metaanálisis publicado en 2021, que informaron sobre la asociación protectora de la lactancia<sup>79,146</sup>. Los resultados de nuestro estudio reflejan una disminución del riesgo de desarrollar la enfermedad, especialmente a partir de las 10 primeras semanas de duración de lactancia materna completa. La asociación entre la lactancia materna y NB ha sido menos documentada que la asociación con tumores cerebrales o leucemia. Un metaanálisis publicado en 2005<sup>191</sup> informó de una reducción del 41 % del riesgo de neuroblastoma. Esta publicación se basó en sólo 3 estudios<sup>38,143,145</sup>, donde en dos de los cuales participaban menos de 45 casos<sup>144,145</sup>, mientras que un metaanálisis realizado en 2021 basado en 4 estudios reportó una asociación inversa consistente para dos comparaciones de duración y frecuencia de la lactancia materna<sup>146</sup>. Las hipótesis con respecto a los mecanismos biológicos subyacentes no están claras en la actualidad, mientras que las hipótesis respecto a la leucemia infantil sugieren que la leche materna puede jugar un papel importante en la prevención de la leucemia mediante la estimulación o modulación activa del sistema inmune y la promoción de su desarrollo en la vida temprana<sup>192</sup>. Sin embargo, una etiología infecciosa y el papel de los modificadores inmunológicos en el desarrollo del NB no han sido hipótesis prominentes. También se han sugerido mecanismos epigenéticos basados en la contribución de algunos compuestos de la leche humana a los procesos metabólicos y de diferenciación, y para el desarrollo del sistema inmune del lactante<sup>193</sup>. En nuestro estudio, se ha encontrado una asociación de carácter protector en cuanto a la duración en semanas de la lactancia materna completa. De esta manera, por cada semana que alimente la madre al bebé con lactancia materna completa, disminuirá el 6,1 % el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Se ha demostrado que los defectos del tubo neural se pueden prevenir con suplementación de ácido fólico periconcepcional<sup>194</sup>. Existen evidencias de que solo o en combinación con vitaminas y minerales, previene/n los defectos del tubo neural. Como esos defectos surgen de las mismas estructuras embrionarias que el NB, esta plausibilidad sugiere que los folatos puedan ejercer un potencial efecto protector frente al desarrollo del NB<sup>195</sup>. En nuestro estudio se observa que existe una relación con el consumo materno de ácido fólico durante todo el embarazo. Este efecto se observó especialmente cuando se consumían folatos en las primeras semanas de gestación y, cuanto mayor era el número de semanas de consumo, mayor protección se observaba contra el desarrollo de la enfermedad (OR = 0,939; IC 95 %: 0,898-0,982). Por lo que, nuestros resultados reflejan que por cada semana que la madre ingiera suplementos de ácido fólico durante el embarazo, el bebé tendrá un 4,8 % menos de probabilidad de desarrollar la enfermedad. La suplementación con folatos es crucial en la etapa periconcepcional donde un gran porcentaje de

mujeres no conoce con certeza que se ha producido el embarazo<sup>196</sup>. El consumo de folatos puede reducir el riesgo de NB al modificar el estado de metilación del ADN, participar en la reparación genética y alterar los polimorfismos de la metilentetrahidrofolato reductasa<sup>197</sup>.

En un estudio observacional realizado en 2018, reportó que el uso de ácido fólico prenatal es un factor protector contra los tumores sólidos, como el NB<sup>198</sup>. Mientras que otras investigaciones enfocadas en la enfermedad en cuestión, observaron un potencial efecto protector cuando la suplementación se iniciaba antes y/o al inicio del embarazo, pero sin llegar a observar una relación dosis-respuesta<sup>72,135,147,149</sup>. Por el contrario, un estudio noruego no encontró asociación entre el suplemento de ácido fólico previo y/o en el embarazo y el NB, porque declara una fuerza insuficiente debido al pequeño tamaño muestral<sup>199</sup>.

Por otra parte, otros de los aspectos a destacar es la evidencia discordante de la exposición de fármacos hormonales y el riesgo de NB en la descendencia. Por un lado, un estudio de cohortes sugirió que el tratamiento de fertilidad materna con progesterona de manera previa al parto podría aumentar el riesgo de tumores del sistema nervioso simpático<sup>200</sup> y un metaanálisis del mismo autor, encontró un mayor riesgo de NB entre los niños/as nacidos/as de manera posterior al tratamiento de fertilidad<sup>201</sup>. En cambio, dos estudios con gran tamaño muestral no encontraron una asociación estadísticamente significativa<sup>135,202</sup>. En este caso, nuestro estudio reveló una asociación positiva entre el riesgo de NB en la descendencia y la ingesta de fármacos hormonales al inicio del embarazo (OR = 9,325; IC 95 %: 1,509-57,621).

Nuestro estudio tiene las mismas limitaciones que todos los estudios basados en entrevistas de casos y controles, que son intrínsecamente expuestos a un riesgo de sesgo de selección y de información, lo que indica que algunas fuentes no controladas de sesgo podrían haber afectado los resultados tanto de nuestro estudio, como los realizados previamente. Las limitaciones presentadas en el estudio se describen a continuación:

En primer lugar, la enfermedad tiene una prevalencia muy baja, por lo que el tamaño muestral disponible en todo momento es una limitación relevante. Se debe tener en cuenta, que la mayor parte del estudio (64,3 % de los participantes) lo constituyen casos y controles de base primaria de la CARM, partiendo de todos los casos diagnosticados durante el periodo de estudio. Aun así, nuestros resultados aportan luz para que se siga trabajando en aumentar el tamaño muestral en futuras investigaciones. A pesar de que el presente estudio cuenta con un emparejamiento individual, en la mayoría de las variables significativas obtenidas en los resultados, se observan

intervalos de confianza lo suficientemente estrechos para pensar que los resultados son precisos y plausibles con la realidad.

En segundo lugar, en este estudio se han definido explícitamente los criterios para el diagnóstico de los casos y se han descrito los criterios de elegibilidad utilizados para la selección de casos/controles. Han sido incluidos sólo casos incidentes y no prevalentes, siendo el contexto etiológico más homogéneo, ya que los patrones de exposición pueden cambiar con el tiempo, y es más fácil recoger la información al ser más cercana al diagnóstico, reduciendo de esta manera el sesgo de memoria. Algunas formas benignas pueden ser infradiagnosticadas en los controles. Si tenemos en cuenta este factor benigno pensando en los casos, cuando se realizó un subanálisis sin seleccionar los ganglioneuomas, no se obtuvieron diferencias en los resultados.

En tercer lugar, en cuanto a la comparabilidad, los controles provienen de la misma población que los casos, ya que estos deben representar a la población de riesgo de convertirse en casos, siendo su selección independiente de las exposiciones de interés o hipótesis de estudio. En este caso, debido al coste de reclutamiento que suponían los controles, se utilizó el mínimo de controles necesarios para poder alcanzar los objetivos (1:1). Además, se debe tener en cuenta el inconveniente que tienen los controles procedentes de base primaria, donde la enfermedad puede estar presente y no haber sido diagnosticada. En futuros estudios, para aumentar la potencia estadística de los resultados, se deberá duplicar, triplicar o cuadruplicar el número de controles en el reclutamiento del estudio. En cuanto al momento, se ha realizado un muestreo por densidad, preferible y obligado si la enfermedad o la exposición varían en el tiempo, donde los controles han sido entrevistados de manera simultánea al diagnóstico de los casos.

En cuarto lugar, en nuestro estudio los investigadores no han sido cegados a la hora de la recolección de datos de los participantes, pero sí estuvieron cegados en cuanto a la hipótesis principal desde el inicio del estudio. El estudio comenzó en 2004 como parte del proyecto de investigación MACAPE, donde el entrevistador no profundizó en un FR en concreto para obtener las exposiciones relacionadas con la hipótesis principal.

En nuestro caso, el cegamiento no fue posible, pero los investigadores recolectores de datos estaban plenamente entrenados en salud medioambiental, detección y comunicación de riesgos ambientales, para obtener la información de manera similar para casos y controles. La exposición se midió mediante un cuestionario protocolizado a partir de los diferentes apartados

de la HCMAP, excepto para la variable cuantitativa dosis de RI procedente de fuentes médicas, donde según el tipo de prueba, la cantidad de dosis de RI dependerá del modelo de aparato del centro sanitario que se utilice. A partir de la metodología utilizada, se ha conseguido reducir el sesgo del entrevistador.

En nuestro estudio, se reunió información sobre la exposición a partir de casos y controles por medio de entrevistas personales “cara a cara” y verificando posteriormente la información a través de registros médicos y/o poniéndose en contacto con su centro de salud, paliando de esta manera la exclusiva falta de objetividad en la información recogida en la entrevista personal y reduciendo el sesgo del entrevistado o participante. Además, los padres tanto de los casos como de los controles recuerdan las exposiciones pasadas con gran precisión, debido en la mayoría de nuestra muestra a la corta edad al diagnóstico y por la etapa crítica de vida dónde ocurren las exposiciones, como son las diferentes etapas del embarazo. En las entrevistas personales, el entrevistador utilizaba preguntas entrenadas para ayudar al participante a recordar exposiciones, se utilizaban fotografías para recordar fármacos o técnicas de pruebas de imagen, confirmados posteriormente mediante HC y se les comunicaba al finalizar que, si posteriormente recordaban algo que se les había olvidado mencionar en la entrevista, se pusieran en contacto con la unidad o con un investigador en concreto, facilitándoles los datos de contacto para ello. De esta forma, se facilita la recuperación de la información y el equilibrio entre los casos y los controles, consiguiendo prevenir el sesgo de recuerdo o de memoria. Por otro lado, para controlar y minimizar el sesgo de memoria, lo más adecuado metodológicamente hubiera sido seleccionar como controles a pacientes con alguna enfermedad diagnosticada y no pacientes procedentes de la consulta de pediatría de atención primaria. Pero como a la hora de llevarlo a la práctica, la posibilidad de que la patología pudiera estar asociada a lo largo del periodo de estudio con alguna exposición de la enfermedad era bastante probable, se decidió optar por pacientes sin patología asociada, ya que la reciente edad del participante y el periodo de embarazo vivido es crucial, constituyendo en los padres de los controles una gran motivación para obtener una capacidad de recuerdo similar a la de los casos.

El sesgo de información puede introducir un error de clasificación o clasificación errónea en la exposición referente a ingesta de alcohol de la madre durante el embarazo y otras variables donde, por ejemplo, existan valores desconocidos debido a la no recogida de información por parte del entrevistador, así como la no respuesta o se obtengan respuestas modificadas de manera socialmente aceptable.

Por lo tanto, las posibilidades de error, sesgo de memoria, o falta de información se reducen al mínimo y son comparables en los dos grupos. Además, la edad promedio de los casos y los controles no fue diferente en nuestro estudio y la recogida de la información de forma incidente y por muestreo de densidad, disminuyeron las diferencias entre los casos y controles. Por lo tanto, en promedio, los períodos de recuerdo fueron similares en ambos grupos.

Una gran limitación que poseen los estudios de casos y controles es la difícil integración de marcadores biológicos, por ejemplo, la realización de cotininas u otros biomarcadores en diferentes periodos de exposición, tanto para la madre, como para el niño/a. Por el contrario, este tipo de estudios poseen la gran ventaja de ser útiles para investigar enfermedades raras o de baja prevalencia como es el NB, permitiendo estudiar varias exposiciones mediante un mismo estudio de investigación.

Por último, se ha contribuido a controlar los posibles factores de confusión, tanto en la etapa de diseño mediante emparejamiento individual, como con técnicas analíticas utilizando variables de confusión potenciales. Al implementar estas medidas durante la fase de diseño y de análisis estadístico, se han reducido los sesgos típicos de este tipo estudio, aumentando de esta forma, la validez de los resultados.

Aunque se recogió información sobre la exposición laboral parental y aspectos dietéticos, no han sido incluidas en el diseño como variables de confusión, aportando confusión residual a nuestro estudio, así como otras variables confusoras desconocidas en la literatura científica hasta el día de hoy. Por lo tanto, la confusión sigue siendo una explicación plausible del riesgo observado. La información sobre exposición laboral parental y los aspectos nutricionales y de la actividad física, fue recopilada durante el trabajo de campo de este estudio. Confiamos que en un futuro próximo se puedan realizar estudios que tengan en cuenta estas variables.

En España, las familias no están bien informadas sobre la relación del tabaco y otras drogas con el cáncer pediátrico en general y su asociación con el NB en particular. El cáncer es una enfermedad multifactorial, sin embargo, el NB se produce a muy corta edad, acotando los periodos de exposición crítica en el proceso de carcinogénesis. En consecuencia, la literatura científica ha intentado controlar los factores de riesgo estudiados y asociados con la enfermedad.

Como hemos mencionado anteriormente, en futuros estudios se deberá incluir un análisis que describa la exposición ocupacional parental, factores nutricionales adicionales durante el

embarazo y el período infantil y, una mejor recogida de información y estandarización de las dosis de radiación ionizante recibidas en los periodos críticos del desarrollo del embarazo e infancia<sup>114,115,193</sup>.

La mejora del conocimiento de las complejas interacciones entre los factores de riesgo medioambientales y el desarrollo de NB nos ayudará a desarrollar medidas preventivas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Mientras las evidencias se acumulan, parece sensato disminuir la exposición fetal al humo ambiental de tabaco en las familias que buscan, presentan un embarazo y/o que conviven con un superviviente de NB. Considerar aspectos de la salud medioambiental para mejorar los programas de salud reproductiva y del embarazo que contribuyan a prevenir la radiación ionizante desde la etapa periconcepcional y durante la primera infancia, evitar la exposición intrauterina a drogas legales e ilegales, asegurar la suplementación de folatos durante el embarazo, mejorar la farmacovigilancia y prolongar la lactancia materna completa, podrían constituir los ejes principales de las estrategias preventivas del NB.

La necesaria formación de los profesionales de salud en la creación de ambientes más saludables durante el embarazo y, prolongar el periodo de lactancia materna completa, podría contribuir a la prevención del neuroblastoma. Indistintamente, todos los pacientes deben obtener una prevención adecuada para minimizar la probabilidad del riesgo de desarrollo de este tipo de enfermedad en la descendencia. En el campo de la prevención, la desigualdad social no debe ser negociable.

Todos los niños/as con cáncer tienen derecho a una cuidada historia clínica medioambiental que les permita conocer los factores de riesgo relacionados con su enfermedad y que les ayude a planificar mucho mejor su futuro. Contemplar todos estos aspectos de la salud medioambiental, podrían ser clave para mejorar la cantidad y calidad ambiental y de vida de los supervivientes del NB.

## **6. Conclusiones**



Los resultados obtenidos sugieren que:

- La exposición intrauterina al humo ambiental de tabaco y cannabis, el consumo de fármacos hormonales al inicio del embarazo y la exposición a radiación ionizante procedente de pruebas médicas hasta la sospecha diagnóstica, son factores de riesgo medioambientales que podrían contribuir al desarrollo del neuroblastoma en la descendencia.
- La duración en semanas de la lactancia materna completa y del consumo de folatos durante el embarazo, podrían actuar como factores preventivos o protectores asociados a un menor riesgo de desarrollar el neuroblastoma.
- El estudio no aporta evidencia significativa de que la ingesta materna de gramos de alcohol durante la etapa periconcepcional sea un factor de riesgo del neuroblastoma en la descendencia.



## **7. Bibliografía**



1. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet*. 2007 Jun 23;369(9579):2106-20.
2. Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES, Carlson CL. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2002 Jul-Aug;22(4):911-34.
3. Ishola TA, Chung DH. Neuroblastoma. *Surg Oncol*. 2007 Nov;16(3):149-56.
4. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al, editores. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995 [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute, SEER Program; 1999 [citado 08 mar 2022]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/archive/publications/childhood/childhood-monograph.pdf>
5. Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, Cole KA, Wood A, Attiyeh EF, et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature*. 2008 Oct 16;455(7215):930-5.
6. Schwab M, Westermann F, Hero B, Berthold F. Neuroblastoma: biology and molecular and chromosomal pathology. *Lancet Oncol*. 2003 Aug;4(8):472-80.
7. Brodeur G, Hogarty M, Bagatell R, Mosse Y, Maris J. Neuroblastoma. En Pizzo P, Poplack D, editores. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016. p. 772–98.
8. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*. 2003 Mar;3(3):203-16.
9. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, Faldum A, Hero B, Iehara T, Machin D, Mosseri V, Simon T, Garaventa A, Castel V, Matthay KK; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 10;27(2):289-97.
10. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al, editores. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations) [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 2012 [citado 08 mar 2022]. Disponible en: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2009\\_pops09](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09)

11. Gurney JG, Ross JA, Wall DA, Bleyer WA, Severson RK, Robison LL. Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997 Sep-Oct;19(5):428-32.
12. London WB, Castleberry RP, Matthay KK, Look AT, Seeger RC, Shimada H, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 20;23(27):6459-65.
13. Heck JE, Ritz B, Hung RJ, Hashibe M, Boffetta P. The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009 Mar;23(2):125-43.
14. De Camargo B, de Oliveira Ferreira JM, de Souza Reis R, Ferman S, de Oliveira Santos M, Pombo-de-Oliveira MS. Socioeconomic status and the incidence of non-central nervous system childhood embryonic tumours in Brazil. *BMC Cancer.* 2011 May 5;11:160.
15. Irwin MS, Park JR. Neuroblastoma: paradigm for precision medicine. *Pediatr Clin North Am.* 2015 Feb;62(1):225-56.
16. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene.* 2004 Aug 23;23(38):6429-44.
17. Baade PD, Youlten DR, Valery PC, Hassall T, Ward L, Green AC, et al. Trends in incidence of childhood cancer in Australia, 1983-2006. *Br J Cancer.* 2010 Feb 2;102(3):620-6.
18. Parikh NS, Howard SC, Chantada G, Israels T, Khattab M, Alcasabas P, Lam CG, Faulkner L, Park JR, London WB, Matthay KK; International Society of Pediatric Oncology. SIOP-PODC adapted risk stratification and treatment guidelines: Recommendations for neuroblastoma in low- and middle-income settings. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Aug;62(8):1305-16.
19. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Mar-Apr;64(2):83-103.
20. Kacar A, Paker I, Akcoren Z, Gucer S, Kale G, Orhan D, et al. Solid tumors in Turkish children: a multicenter study. *World J Pediatr.* 2013 Feb;9(1):25-31.

21. Ellison L, Janz T. Childhood cancer incidence and mortality in Canada [Internet]. Canada: Statistics Canada; 2015 [citado 08 mar 2022]. Disponible en: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/en/pub/82-624-x/2015001/article/14213-eng.pdf?st=kyhhn-DA>
22. Stiller CA, Parkin DM. International variations in the incidence of neuroblastoma. *Int J Cancer* 1992;52(4):538-43.
23. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, Nakagawara A, Mackall CL, Diller L, et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Nov 10;2:16078.
24. Kong Y, Ji X, Han X, Zhang B. Pediatric neurological cancer incidence and trends in the United States, 2000-2018. *Cancer Causes Control*. 2022 Feb 22.
25. Gatta G, Ferrari A, Stiller CA, Pastore G, Bisogno G, Trama A, Capocaccia R; RARECARE Working Group. Embryonal cancers in Europe. *Eur J Cancer*. 2012 Jul;48(10):1425-33.
26. Brodeur GM, Iyer R, Croucher JL, Zhuang T, Higashi M, Kolla V. Therapeutic targets for neuroblastomas. *Expert Opin Ther Targets*. 2014 Mar;18(3):277-92.
27. Park JR, Bagatell R, London WB, Maris JM, Cohn SL, Mattay KK, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jun;60(6):985-93.
28. Coughlan D, Gianferante M, Lynch CF, Stevens JL, Harlan LC. Treatment and survival of childhood neuroblastoma: Evidence from a population-based study in the United States. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Aug;34(5):320-330.
29. Peris Bonet R, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Sayas Sánchez N, Valero Poveda S. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2016. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2017 (Edición Preliminar, CD-Rom).
30. Ortega-García JA, López-Hernández FA, Sobrino-Najul E, Febo I, Fuster-Soler JL. Medio ambiente y cáncer pediátrico en la Región de Murcia (España): integrando la historia clínica medioambiental en un sistema de información geográfica. *An Pediatr (Barc)*. 2011 Apr;74(4):255-60.
31. Brodeur GM, Saylor RL 3rd. Neuroblastoma, retinoblastoma, and brain tumors in children. *Curr Opin Oncol*. 1991 Jun;3(3):485-96.

32. Reaman GH. Pediatric oncology: Principles and practice. En: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC Jr, Gansler TS, Holland JF, et al, editores. Cancer Medicine. 6th ed. Hamilton: Decker; 2003. p. 2291-3.
33. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, García i Castell J, López Andreu JA, Berbel Tornero O, Crehuá Gaudiza E. Factores de riesgo para el neuroblastoma. An Pediatr (Barc). 2005 Jul;63(1):50-60.
34. Perri P, Longo L, McConville C, Cusano R, Rees SA, Seri M, et al. Linkage analysis in families with recurrent neuroblastoma. Ann N Y Acad Sci. 2002 Jun;963:74-84.
35. Izbicki T, Mazur J, Izbicka E. Epidemiology and etiology of neuroblastoma: an overview. Anticancer Res. 2003 Jan-Feb;23(1B):755-60.
36. Buckley JD, Buckley CM, Breslow NE, Draper GJ, Roberson PK, Mack TM. Concordance for childhood cancer in twins. Med Pediatr Oncol. 1996 Apr;26(4):223-9.
37. Kadan-Lottick NS, Kawashima T, Tomlinson G, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, et al. The risk of cancer in twins: a report from the childhood cancer survivor study. Pediatr Blood Cancer. 2006 Apr;46(4):476-81.
38. Blatt J, Olshan AF, Lee PA, Ross JL. Neuroblastoma and related tumors in Turner's syndrome. J Pediatr. 1997 Nov;131(5):666-70. Erratum in: J Pediatr 1998 Aug;133(2):312.
39. Shahar E, Shinawi M. Neurocristopathies presenting with neurologic abnormalities associated with Hirschsprung's disease. Pediatr Neurol. 2003May;28(5):385-91.
40. Stovroff M, Dykes F, Teague WG. The complete spectrum of neurocristopathy in an infant with congenital hypoventilation, Hirschsprung's disease, and neuroblastoma. J Pediatr Surg. 1995 Aug;30(8):1218-21.
41. Rohrer T, Trachsel D, Engelcke G, Hammer J. Congenital central hypoventilation syndrome associated with Hirschsprung's disease and neuroblastoma: case of multiple neurocristopathies. Pediatr Pulmonol. 2002 Jan;33(1):71-6.
42. Nemecek ER, Sawin RW, Park J. Treatment of neuroblastoma in patients with neurocristopathy syndromes. J Pediatr Hematol Oncol. 2003 Feb;25(2):159-62.

43. Kushner BH, Hajdu SI, Helson L. Synchronous neuroblastoma and von Recklinghausen's disease: a review of the literature. *J Clin Oncol*. 1985 Jan;3(1):117-20.
44. Brems H, Beert E, de Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol*. 2009 May;10(5):508-15.
45. DeBaun MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr*. 1998 Mar;132(3 Pt 1):398-400.
46. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, Evans DG, Kelsey AM, Harris M, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene*. 2001 Aug 2;20(34):4621-8.
47. Rossbach HC, Baschinsky D, Wynn T, Obzut D, Sutcliffe M, Tebbi C. Composite adrenal anaplastic neuroblastoma and virilizing adrenocortical tumor with germline TP53 R248W mutation. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Mar;50(3):681-3.
48. Bissig H, Staehelin F, Tolnay M, Avoledo P, Richter J, Betts D, et al. Co-occurrence of neuroblastoma and nephroblastoma in an infant with Fanconi's anemia. *Hum Pathol*. 2002 Oct;33(10):1047-51.
49. Reid S, Schindler D, Hanenberg H, Barker K, Hanks S, Kalb R, et al. Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet*. 2007 Feb;39(2):162-4.
50. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. 2005 Apr 1;103(7):1457-67.
51. Xie L, Onysko J, Morrison H. Childhood cancer incidence in Canada: demographic and geographic variation of temporal trends (1992-2010). *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2018 Mar;38(3):79-115.
52. Stiller CA, Parkin DM. Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer. *Br Med Bull*. 1996 Oct;52(4):682-703.
53. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(1):65-86.

54. Ortega-García JA, López-Hernández FA, Cárceles-Álvarez A, Santiago-Rodríguez EJ, Sánchez AC, Bermúdez-Cortes M, et al. Análisis en áreas pequeñas del cáncer pediátrico en el municipio de Murcia. *An Pediatr (Barc)*. 2016 Mar;84(3):154-62.
55. McNally RJ, Kelsey AM, Eden OB, Alexander FE, Cairns DP, Birch JM. Space-time clustering patterns in childhood solid tumours other than central nervous system tumours. *Int J Cancer*. 2003 Jan 10;103(2):253-8.
56. Ortega-García JA, López-Hernández FA, Fuster-Soler JL, Martínez-Lage JF. Space-time clustering in childhood nervous system tumors in the Region of Murcia, Spain, 1998-2009. *Childs Nerv Syst*. 2011 Nov;27(11):1903-11.
57. Muirhead CR, Tweddle DA, Basta NO, McNally RJ. Temporal clustering of neuroblastic tumours in children and young adults from Northern England. *Environ Health*. 2015 Sep 4;14:72.
58. Agost L. Analysis of spatial-temporal clusters of childhood cancer incidence in the province of Córdoba, Argentina (2004-2013). *Arch Argent Pediatr*. 2016 Dec 1;114(6):534-43.
59. Ross JA, Severson RK, Swensen AR, Pollock BH, Gurney JG, Robison LL. Seasonal variations in the diagnosis of childhood cancer in the United States. *Br J Cancer*. 1999 Oct;81(3):549-53.
60. Parodi S, Fontana V, Haupt R, Corrias MV. Seasonal variations of date of diagnosis and birth for neuroblastoma patients in Italy. *Cancer Epidemiol*. 2013 Oct;37(5):575-8.
61. Shim KS, Kim MH, Shim CN, Han M, Lim IS, Chae SA, et al. Seasonal trends of diagnosis of childhood malignant diseases and viral prevalence in South Korea. *Cancer Epidemiol*. 2017 Dec;51:118-24.
62. Friedrich P, Itriago E, Rodriguez-Galindo C, Ribeiro K. Racial and Ethnic Disparities in the Incidence of Pediatric Extracranial Embryonal Tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Oct 1;109(10).
63. Henderson TO, Bhatia S, Pinto N, London WB, McGrady P, Crotty C, et al. Racial and ethnic disparities in risk and survival in children with neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 1;29(1):76-82.

64. Chow EJ, Pumala SE, Mueller BA, Carozza SE, Fox EE, Horel S, et al. Childhood cancer in relation to parental race and ethnicity: a 5-state pooled analysis. *Cancer*. 2010 Jun 15;116(12):3045-53.
65. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer*. 1988 Oct;52(4):511-20.
66. Wang P, Liao N, Liao XH, Liang B, Huang CX, Li W. Association of maternal education with the neuroblastoma susceptibility in children: a meta-analysis. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Feb;30(1):7-12.
67. McLaughlin CC. *Perinatal Risk Factors for Childhood Cancer*. Albany, NY: University at Albany, State University of New York, 2005.
68. Davis S, Rogers MA, Pendergrass TW. The incidence and epidemiologic characteristics of neuroblastoma in the United States. *Am J Epidemiol*. 1987 Dec;126(6):1063-74.
69. Carlsen NL. Neuroblastomas in Denmark 1943-80. Epidemiological and clinical studies. *Acta Paediatr Suppl*. 1994 Oct;403:1-27.
70. Kehm RD, Spector LG, Poynter JN, Vock DM, Osypuk TL. Socioeconomic Status and Childhood Cancer Incidence: A Population-Based Multilevel Analysis. *Am J Epidemiol*. 2018 May 1;187(5):982-991.
71. Little J. Epidemiology of childhood cancer. *IARC Sci Publ*. 1999;(149):1-386.
72. Michalek AM, Buck GM, Nasca PC, Freedman AN, Baptiste MS, Mahoney MC. Gravid health status, medication use, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol*. 1996 May 15;143(10):996-1001.
73. Hamrick SE, Olshan AF, Neglia JP, Pollock BH. Association of pregnancy history and birth characteristics with neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001 Oct;15(4):328-37.
74. Hser YI, Chou CP, Hoffman V, Anglin MD. Cocaine use and high-risk sexual behavior among STD clinic patients. *Sex Transm Dis*. 1999 Feb;26(2):82-6.
75. Cook RL, Clark DB. Is there an association between alcohol consumption and sexually transmitted diseases? A systematic review. *Sex Transm Dis*. 2005 Mar;32(3):156-64.

76. Buck GM, Michalek AM, Chen CJ, Nasca PC, Baptiste MS. Perinatal factors and risk of neuroblastoma. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001 Jan;15(1):47-53.
77. Nyari TA, Dickinson HO, Parker L. Childhood cancer in relation to infections in the community during pregnancy and around the time of birth. *Int J Cancer*. 2003 May 10;104(6):772-7.
78. Birch JM, Marsden HB, Swindell R. Pre-natal factors in the origin of germ cell tumours of childhood. *Carcinogenesis*. 1982;3(1):75-80.
79. Menegaux F, Olshan AF, Neglia JP, Pollock BH, Bondy ML. Day care, childhood infections, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol*. 2004 May 1;159(9):843-51.
80. Flaegstad T, Andresen PA, Johnsen JI, Asomani SK, Jørgensen GE, Vignarajan S, et al. A possible contributory role of BK virus infection in neuroblastoma development. *Cancer Res*. 1999 Mar 1;59(5):1160-3.
81. Jørgensen GE, Johnsen JI, Ponthan F, Kogner P, Flaegstad T, Traavik T. Human polyomavirus BK (BKV) and neuroblastoma: mechanisms of oncogenic action and possible strategy for novel treatment. *Med Pediatr Oncol*. 2000 Dec;35(6):593-6.
82. Stolt A, Kjellin M, Sasnauskas K, Luostarinen T, Koskela P, Lehtinen M, et al. Maternal human polyomavirus infection and risk of neuroblastoma in the child. *Int J Cancer*. 2005 Jan 20;113(3):393-6.
83. Wertheim P, Voute PA. Neuroblastoma, Wilms' tumor, and cytomegalovirus. *J Natl Cancer Inst*. 1976 Sep;57(3):701-3.
84. Nigro G, Schiavetti A, Booth JC, Clerico A, Dominici C, Krzysztofciak A, et al. Cytomegalovirus-associated stage 4S neuroblastoma relapsed stage 4. *Med Pediatr Oncol*. 1995 Mar;24(3):200-3.
85. Cinatl J Jr, Vogel JU, Cinatl J, Weber B, Rabenau H, Novak M, et al. Long-term productive human cytomegalovirus infection of a human neuroblastoma cell line. *Int J Cancer*. 1996 Jan 3;65(1):90-6.
86. Scholz M, Blaheta RA, Wittig B, Cinatl J, Vogel JU, Doerr HW, et al. Cytomegalovirus-infected neuroblastoma cells exhibit augmented invasiveness mediated by beta1alpha5 integrin (VLA-5). *Tissue Antigens*. 2000 May;55(5):412-21.

87. Odeberg J, Wolmer N, Falci S, Westgren M, Seiger A, Söderberg-Nauclér C. Human cytomegalovirus inhibits neuronal differentiation and induces apoptosis in human neural precursor cells. *J Virol*. 2006 Sep;80(18):8929-39.
88. Baryawno N, Rahbar A, Wolmer-Solberg N, Taher C, Odeberg J, Darabi A, et al. Detection of human cytomegalovirus in medulloblastomas reveals a potential therapeutic target. *J Clin Invest*. 2011 Oct;121(10):4043-55.
89. Nigro G, Adler SP. Cytomegalovirus infections during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:123–8.
90. Wolmer-Solberg N, Baryawno N, Rahbar A, Fuchs D, Odeberg J, Taher C, et al. Frequent detection of human cytomegalovirus in neuroblastoma: a novel therapeutic target? *Int J Cancer*. 2013 Nov 15;133(10):2351-61.
91. Odeberg J, Wolmer N, Falci S, Westgren M, Sundtröm E, Seiger A, et al. Late human cytomegalovirus (HCMV) proteins inhibit differentiation of human neural precursor cells into astrocytes. *J Neurosci Res*. 2007 Feb 15;85(3):583-93.
92. Han GP, Li L, Kosugi I, Kawasaki H, Tsuchida T, Miura K, et al. Enhancement of susceptibility of adult mouse brain to cytomegalovirus infection by infusion of epidermal growth factor. *J Neurosci Res*. 2007 Oct;85(13):2981-90.
93. Sanai N, Alvarez-Buylla A, Berger MS. Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Engl J Med*. 2005 Aug 25;353(8):811-22.
94. Greenberg RS. *The Population Distribution and Possible Determinants of Neuroblastoma in Children*. Chapel Hill: University of North Carolina; 1983.
95. Schwartzbaum JA. Influence of the mother's prenatal drug consumption on risk of neuroblastoma in the child. *Am J Epidemiol*. 1992 Jun 15;135(12):1358-67.
96. Patton T, Olshan AF, Neglia JP, Castleberry RP, Smith J. Parental exposure to medical radiation and neuroblastoma in offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004 May;18(3):178-85.
97. Schüz J, Kaletsch U, Meinert R, Kaatsch P, Spix C, Michaelis J. Risk factors for neuroblastoma at different stages of disease. Results from a population-based case-control study in Germany. *J Clin Epidemiol*. 2001 Jul;54(7):702-9.

98. Koga Y, Sanefuji M, Toya S, Oba U, Nakashima K, Ono H, Yamamoto S, Suzuki M, Sonoda Y, Ogawa M, Yamamoto H, Kusahara K, Ohga S; Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Infantile neuroblastoma and maternal occupational exposure to medical agents. *Pediatr Res*. 2021 Jul 9.
99. Spitz MR, Johnson CC. Neuroblastoma and paternal occupation. A case-control analysis. *Am J Epidemiol*. 1985 Jun;121(6):924-9.
100. Bunin GR, Ward E, Kramer S, Rhee CA, Meadows AT. Neuroblastoma and parental occupation. *Am J Epidemiol*. 1990 May;131(5):776-80.
101. Wilkins JR 3rd, Hundley VD. Paternal occupational exposure to electromagnetic fields and neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol*. 1990 Jun;131(6):995-1008.
102. Pearce MS, Hammal DM, Dorak MT, McNally RJ, Parker L. Paternal occupational exposure to pesticides or herbicides as risk factors for cancer in children and young adults: a case-control study from the North of England. *Arch Environ Occup Health*. 2006 May-Jun;61(3):138-44.
103. Kerr MA, Nasca PC, Mundt KA, Michalek AM, Baptiste MS, Mahoney MC. Parental occupational exposures and risk of neuroblastoma: a case-control study (United States). *Cancer Causes Control*. 2000 Aug;11(7):635-43.
104. Olshan AF, De Roos AJ, Teschke K, Neglia JP, Stram DO, Pollock BH, et al. Neuroblastoma and parental occupation. *Cancer Causes Control*. 1999 Dec;10(6):539-49.
105. Khan A, Feulefack J, Sergi CM. Pre-conceptional and prenatal exposure to pesticides and pediatric neuroblastoma. A meta-analysis of nine studies. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2022 Feb;90:103790.
106. De Roos AJ, Teschke K, Savitz DA, Poole C, Grufferman S, Pollock BH, et al. Parental occupational exposures to electromagnetic fields and radiation and the incidence of neuroblastoma in offspring. *Epidemiology*. 2001 Sep;12(5):508-17.
107. De Roos AJ, Olshan AF, Teschke K, Poole C, Savitz DA, Blatt J, et al. Parental occupational exposures to chemicals and incidence of neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol*. 2001 Jul 15;154(2):106-14.

108. Daniels JL, Olshan AF, Teschke K, Hertz-Picciotto I, Savitz DA, Blatt J, et al. Residential pesticide exposure and neuroblastoma. *Epidemiology*. 2001 Jan;12(1):20-7.
109. McCall EE, Olshan AF, Daniels JL. Maternal hair dye use and risk of neuroblastoma in offspring. *Cancer Causes Control*. 2005 Aug;16(6):743-8.
110. Kramer S, Ward E, Meadows AT, Malone KE. Medical and drug risk factors associated with neuroblastoma: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 1987 May;78(5):797-804.
111. Schüz J, Weihkopf T, Kaatsch P. Medication use during pregnancy and the risk of childhood cancer in the offspring. *Eur J Pediatr*. 2007 May;166(5):433-41.
112. Cook MN, Olshan AF, Guess HA, Savitz DA, Poole C, Blatt J, et al. Maternal medication use and neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol*. 2004 Apr 15;159(8):721-31.
113. Sorahan T, Lancashire R, Prior P, Peck I, Stewart A. Childhood cancer and parental use of alcohol and tobacco. *Ann Epidemiol*. 1995 Sep;5(5):354-9.
114. Pang D, McNally R, Birch JM. Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br J Cancer*. 2003 Feb 10;88(3):373-81.
115. Michaelis J, Haaf HG, Zöllner J, Kaatsch P, Krummenauer F, Berthold F. Case control study of neuroblastoma in west-Germany after the Chernobyl accident. *Klin Padiatr*. 1996 Jul-Aug;208(4):172-8.
116. Chow EJ, Friedman DL, Mueller BA. Maternal and perinatal characteristics in relation to neuroblastoma. *Cancer*. 2007 Mar 1;109(5):983-92.
117. Chu P, Wang H, Han S, Jin Y, Lu J, Han W, et al. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood neuroblastoma: Systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2016 Apr-Jun;12(2):999-1005.
118. Rios P, Bailey HD, Poulalhon C, Valteau-Couanet D, Schleiermacher G, Bergeron C, et al. Parental smoking, maternal alcohol consumption during pregnancy and the risk of neuroblastoma in children. A pooled analysis of the ESCALE and ESTELLE French studies. *Int J Cancer*. 2019 Dec 1;145(11):2907-2916.
119. Karalexi MA, Katsimpris A, Panagopoulou P, Bouka P, Schüz J, Ntzani E, Petridou ET; NARECHEM-ST collaborating group. Maternal lifestyle factors and risk of

- neuroblastoma in the offspring: A meta-analysis including Greek NARECHEM-ST primary data. *Cancer Epidemiol.* 2022 Apr;77:102055.
120. Yang Q, Olshan AF, Bondy ML, Shah NR, Pollock BH, Seeger RC, et al. Parental smoking and alcohol consumption and risk of neuroblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000 Sep;9(9):967-72.
  121. Miller MW. Migration of cortical neurons is altered by gestational exposure to ethanol. *Alcohol Clin Exp Res.* 1993 Apr;17(2):304-14.
  122. Garic-Stankovic A, Hernandez MR, Chiang PJ, Debelak-Kragtorp KA, Flentke GR, Armant DR, et al. Ethanol triggers neural crest apoptosis through the selective activation of a pertussis toxin-sensitive G protein and a phospholipase Cbeta-dependent Ca<sup>2+</sup> transient. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005 Jul;29(7):1237-46.
  123. Debelak KA, Smith SM. Avian genetic background modulates the neural crest apoptosis induced by ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000 Mar;24(3):307-14.
  124. Kuijten RR, Bunin GR, Nass CC, Meadows AT. Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma: results of a case-control study. *Cancer Res.* 1990 May 1;50(9):2608-12.
  125. Grufferman S, Schwartz AG, Ruyman FB, Maurer HM. Parents' use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control.* 1993 May;4(3):217-24.
  126. Bluhm EC, Daniels J, Pollock BH, Olshan AF; Children's Oncology Group (United States). Maternal use of recreational drugs and neuroblastoma in offspring: a report from the Children's Oncology Group (United States). *Cancer Causes Control.* 2006 Jun;17(5):663-9.
  127. O'Neill KA, Murphy MF, Bunch KJ, Puumala SE, Carozza SE, Chow EJ, et al. Infant birthweight and risk of childhood cancer: international population-based case control studies of 40 000 cases. *Int J Epidemiol.* 2015 Feb;44(1):153-68.
  128. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, Zdeb MS, Nasca PC. Perinatal risk factors for neuroblastoma. *Cancer Causes Control.* 2009 Apr;20(3):289-301.
  129. Urayama KY, Von Behren J, Reynolds P. Birth characteristics and risk of neuroblastoma in young children. *Am J Epidemiol.* 2007 Mar 1;165(5):486-95.

130. Suminoe A, Matsuzaki A, Kinukawa N, Inamitsu T, Tajiri T, Suita S, et al. Rapid somatic growth after birth in children with neuroblastoma: A survey of 1718 patients with childhood cancer in Kyushu-Okinawa district. *J Pediatr.* 1999 Feb;134(2):178-84.
131. Yeazel MW, Ross JA, Buckley JD, Woods WG, Ruccione K, Robison LL. High birth weight and risk of specific childhood cancers: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr.* 1997 Nov;131(5):671-7.
132. Johnson CC, Spitz MR. Neuroblastoma: case-control analysis of birth characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 1985 Apr;74(4):789-92.
133. Schüz J, Forman MR. Birthweight by gestational age and childhood cancer. *Cancer Causes Control.* 2007 Aug;18(6):655-63.
134. Lee J, Chia KS, Cheung KH, Chia SE, Lee HP. Birthweight and the risk of early childhood cancer among Chinese in Singapore. *Int J Cancer.* 2004 Jun 20;110(3):465-7.
135. Rios P, Bailey HD, Orsi L, Lacour B, Valteau-Couanet D, Levy D, et al. Risk of neuroblastoma, birth-related characteristics, congenital malformations and perinatal exposures: A pooled analysis of the ESCALE and ESTELLE French studies (SFCE). *Int J Cancer.* 2016 Nov 1;139(9):1936-48.
136. Neglia JP, Smithson WA, Gunderson P, King FL, Singher LJ, Robison LL. Prenatal and perinatal risk factors for neuroblastoma. A case-control study. *Cancer.* 1988 Jun 1;61(11):2202-6.
137. Altieri A, Castro F, Bermejo JL, Hemminki K. Association between number of siblings and nervous system tumors suggests an infectious etiology. *Neurology.* 2006 Dec 12;67(11):1979-83.
138. Trichopoulos D. Hypothesis: does breast cancer originate in utero? *Lancet.* 1990 Apr 21;335(8695):939-40.
139. Menegaux F, Olshan AF, Reitnauer PJ, Blatt J, Cohn SL. Positive association between congenital anomalies and risk of neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2005 Oct 15;45(5):649-55.

140. Bjørge T, Engeland A, Tretli S, Heuch I. Birth and parental characteristics and risk of neuroblastoma in a population-based Norwegian cohort study. *Br J Cancer*. 2008 Oct 7;99(7):1165-9.
141. Rios P, Bailey HD, Lacour B, Valteau-Couanet D, Michon J, Bergeron C, et al. Maternal use of household pesticides during pregnancy and risk of neuroblastoma in offspring. A pooled analysis of the ESTELLE and ESCALE French studies (SFCE). *Cancer Causes Control*. 2017 Oct;28(10):1125-1132.
142. Sonawane BR. Chemical contaminants in human milk: an overview. *Environ Health Perspect*. 1995 Sep;103 Suppl 6(Suppl 6):197-205.
143. Daniels JL, Olshan AF, Pollock BH, Shah NR, Stram DO. Breast-feeding and neuroblastoma, USA and Canada. *Cancer Causes Control*. 2002 Jun;13(5):401-5.
144. Smulevich VB, Solionova LG, Belyakova SV. Parental occupation and other factors and cancer risk in children: I. Study methodology and non-occupational factors. *Int J Cancer*. 1999 Dec 10;83(6):712-7.
145. Hardell L, Dreifaldt AC. Breast-feeding duration and the risk of malignant diseases in childhood in Sweden. *Eur J Clin Nutr*. 2001 Mar;55(3):179-85.
146. 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 Med*. 2021 Apr 13;19(1):90.
147. Olshan AF, Smith JC, Bondy ML, Neglia JP, Pollock BH. Maternal vitamin use and reduced risk of neuroblastoma. *Epidemiology*. 2002 Sep;13(5):575-80.
148. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of pediatric cancers: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 May;81(5):685-91.
149. French AE, Grant R, Weitzman S, Ray JG, Vermeulen MJ, Sung L, et al. Folic acid food fortification is associated with a decline in neuroblastoma. *Clin Pharmacol Ther*. 2003 Sep;74(3):288-94.
150. Ortega-García JA, Ferris-Tortajada J, Claudio L, Soldin OP, Sanchez-Sauco MF, Fuster-Soler JL, et al. Case control study of periconceptional folic acid intake and nervous system tumors in children. *Childs Nerv Syst*. 2010 Dec;26(12):1727-33.

151. Ortega-García JA, Martín M, López-Fernández MT, Fuster-Soler JL, Donat-Colomer J, López-Ibor B, et al. Transgenerational tobacco smoke exposure and childhood cancer: an observational study. *J Paediatr Child Health*. 2010 Jun;46(6):291-5.
152. Ortega-García JA, Ferrís-Tortajada J, Torres-Cantero AM, Soldin OP, Torres EP, Fuster-Soler JL, et al. Full breastfeeding and paediatric cancer. *J Paediatr Child Health*. 2008 Jan;44(1-2):10-3.
153. Berbel Tornero O, Ferrís i Tortajada J, Donat Colomer J, Ortega García JA, Verdeguer Miralles A. Factores de riesgo asociados a los tumores neonatales. Experiencia de una unidad de salud medioambiental pediátrica (PEHSU-Valencia). *An Pediatr (Barc)*. 2006 May;64(5):439-48.
154. Ferrís Tortajada J, Ortega García JA, Marco Macián A, García Castell J. Medio ambiente y cáncer pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2004 Jul;61(1):42-50.
155. Ortega-García JA, Soldin OP, López-Hernández FA, Trasande L, Ferrís-Tortajada J. Congenital fibrosarcoma and history of prenatal exposure to petroleum derivatives. *Pediatrics*. 2012 Oct;130(4):e1019-25.
156. International Agency for Research on Cancer (IARC). Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. IARC Monographs Volumes 1–42 [Internet]. Lyon: World Health Organization; 1987 [citado 08 mar 2022]. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/corrigenda.php>
157. National Toxicology Program. Report on Carcinogens. 14th edition [Internet]. Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2016 [citado 18 mar 2022]. Disponible en: <https://ntp.niehs.nih.gov/go/roc14>
158. El desarrollo de la historia clínica medioambiental pediátrica en los pacientes con cáncer. Ejemplo de Buenas Prácticas. Estrategia Nacional en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. España. 2006.
159. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al, editores. International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition, First Revision [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [citado 18 mar 2022]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/96612/9789241548496\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/96612/9789241548496_eng.pdf)

160. Kramárová E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. *Int J Cancer*. 1996 Dec 11;68(6):759-65.
161. OMI-AP [Internet]. Barcelona: Stacks. c2002 - [citado 15 Jun 2017].
162. Selene [Internet]. Madrid: Cerner. c2007 - [citado 15 Jun 2017].
163. Ágora Plus [Internet]. Murcia: Servicio Murciano de Salud. c2007 - [citado 15 Jun 2017].
164. Civitas [Internet]. Madrid: Connectis Consulting Services. c2007 - [citado 15 Jun 2017].
165. World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic [Internet]. Geneva: WHO; 1998 [citado 25 feb 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42049>
166. B. Wall. NRPB, CE. Radiation Protection 118 Update Mars 2008. Final Report to the European Commission for Grant Agreement. Luxembourg: European Commission; 2007. Report No.: SUBV99/134996.
167. Austin LM, Frush DP. Compendium of national guidelines for imaging the pregnant patient. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Oct;197(4):W737-46.
168. Yoon I, Slesinger TL. Radiation Exposure In Pregnancy. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
169. Osei EK, Darko J. Foetal radiation dose and risk from diagnostic radiology procedures: a multinational study. *ISRN Radiol*. 2012 Sep 25;2013:318425.
170. Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. *Boletín Oficial del Estado*. No. 264, (04 Nov, 2003).
171. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. CIE-10-ES. Clasificación Internacional de Enfermedades - 10ª Revisión. Modificación Clínica. Tomo I. Diagnósticos. 1ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.
172. Observatorio Español sobre Drogas (OED). Encuesta domiciliaria sobre abuso de Drogas en España (EDADES). Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2003 nov. Informe N°6.

173. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado. No. 298, (14 Dic, 1999).
174. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Radiaciones ionizantes: efectos en la salud y medidas de protección [actualizado 29 abr 2016; citado 18 mar 2022]. OMS. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ionizing-radiation-health-effects-and-protective-measures>
175. Munzer C, Menegaux F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Michon J, Coze C, et al. Birth-related characteristics, congenital malformation, maternal reproductive history and neuroblastoma: the ESCALE study (SFCE). *Int J Cancer*. 2008 May 15;122(10):2315-21.
176. Parodi S, Merlo DF, Ranucci A, Miligi L, Benvenuti A, Rondelli R, et al. Risk of neuroblastoma, maternal characteristics and perinatal exposures: the SETIL study. *Cancer Epidemiol*. 2014 Dec;38(6):686-94.
177. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health*. 1997 Mar;50(4):307-64.
178. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, López Andreu JA, Berbel Tornero O, Marco Macián A, García i Castell J. Tabaquismo parental y cáncer pediátrico. *Rev Esp Pediatr* 2004;60:225-236.
179. Russo M, Cocco S, Secondo A, Adornetto A, Bassi A, Nunziata A, et al. Cigarette smoke condensate causes a decrease of the gene expression of Cu-Zn superoxide dismutase, Mn superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, and free radical-induced cell injury in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Neurotox Res*. 2011 Jan;19(1):49-54.
180. Bray F, Tyczynski JE, Parkin DM. Going up or coming down? The changing phases of the lung cancer epidemic from 1967 to 1999 in the 15 European Union countries. *Eur J Cancer*. 2004 Jan;40(1):96-125.
181. Sorahan T, Lancashire RJ, Hultén MA, Peck I, Stewart AM. Childhood cancer and parental use of tobacco: deaths from 1953 to 1955. *Br J Cancer*. 1997;75(1):134-8.

182. Sorahan T, Prior P, Lancashire RJ, Faux SP, Hultén MA, Peck IM, et al. Childhood cancer and parental use of tobacco: deaths from 1971 to 1976. *Br J Cancer*. 1997;76(11):1525-31.
183. Johnson KJ, Puumala SE, Soler JT, Spector LG. Perinatal characteristics and risk of neuroblastoma. *Int J Cancer*. 2008 Sep 1;123(5):1166-72.
184. Börner C, Martella E, Höllt V, Kraus J. Regulation of opioid and cannabinoid receptor genes in human neuroblastoma and T cells by the epigenetic modifiers trichostatin A and 5-aza-2'-deoxycytidine. *Neuroimmunomodulation* 2012;19:180-6.
185. Battisti L, Degani D, Rugolotto S, Borgna-Pignatti C. Fetal alcohol síndrome and malignant disease: a case report. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1993 Feb;15(1):136-7.
186. Kinney H, Faix R, Brazy J. The fetal alcohol syndrome and neuroblastoma. *Pediatrics*. 1980 Jul;66(1):130-2.
187. Ramilo J, Harris VJ. Neuroblastoma in a child with the hydantoin and fetal alcohol syndrome. The radiographic features. *Br J Radiol*. 1979 Dec;52(624):993-5.
188. US Department of the Treasury and US Department of Health and Human Services. Report to the president and congress on health hazards associated with alcohol and methods to inform the general public of these hazards. Department of the Treasury, Bureau of Alcohol, Tobacco and Firearms. Washington; GPO, November 1980.
189. Del Boca FK, Darkes J. The validity of self-reports of alcohol consumption: state of the science and challenges for research. *Addiction*. 2003 Dec;98 Suppl 2:1-12.
190. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997;70:130-139.
191. Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and childhood cancer: A systematic review with metaanalysis. *Int J Cancer*. 2005 Dec 20;117(6):1020-31.
192. Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet*. 1997 Feb 1;349(9048):344-9.
193. Alsaweed M, Lai CT, Hartmann PE, Geddes DT, Kakulas F. Human milk miRNAs primarily originate from the mammary gland resulting in unique miRNA profiles of fractionated milk. *Sci Rep*. 2016 Feb 8;6:20680.

194. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 14;(12):CD007950.
195. Marshall GM, Carter DR, Cheung BB, Liu T, Mateos MK, Meyerowitz JG, et al. The prenatal origins of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2014 Apr;14(4):277-89.
196. Tort J, Lelong N, Prunet C, Khoshnood B, Blondel B. Maternal and health care determinants of preconceptional use of folic acid supplementation in France: results from the 2010 National Perinatal Survey. 2013;1661–7.
197. Miyo M, Konno M, Colvin H, Nishida N, Koseki J, Kawamoto K, et al. The importance of mitochondrial folate enzymes in human colorectal cancer. *Oncol Rep*. 2017 Jan;37(1):417-425.
198. Li S, Cai S, Huang C, Chai X, Wang X, Wang X, et al. Prenatal and perinatal risk factors for solid childhood malignancies: A questionnaire-based study. *Pediatr Investig*. 2018 Jul 16;2(2):107-113.
199. Mortensen JH, Øyen N, Fomina T, Melbye M, Tretli S, Vollset SE, et al. Supplemental folic acid in pregnancy and childhood cancer risk. *Br J Cancer*. 2016 Jan 12;114(1):71-5.
200. Hargreave M, Jensen A, Nielsen TS, Colov EP, Andersen KK, Pinborg A, et al. Maternal use of fertility drugs and risk of cancer in children a nationwide population-based cohort study in Denmark. *Int J Cancer*. 2015 Apr 15;136(8):1931-9.
201. Hargreave M, Jensen A, Toender A, Andersen KK, Kjaer SK. Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013 Jul;100(1):150-61.
202. Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA, Murphy MF, Botting BJ, Wallace WH, et al. Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med*. 2013 Nov 7;369(19):1819-27.



## **8. Anexos**



## **Anexo A: Hoja explicativa y Consentimiento Informado**





## MANEUR “Medio Ambiente y Neuroblastoma”

Apreciados padres,

La Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, está desarrollando un proyecto de investigación denominado “MANEUR” (Medioambiente y Neuroblastoma). El estudio pretende avanzar en el conocimiento de los factores de riesgo (físicos, químicos, biológicos, sociales, psíquicos) y de otros potencialmente protectores implicados en la aparición y desarrollo de un cáncer infantil llamado Neuroblastoma. **El neuroblastoma es el cáncer más frecuente en niños/as menores de 1 año.** Este proyecto permitirá conocer la situación actual y poder analizar factores que ayuden y contribuyan con posterioridad al desarrollo de intervenciones y medidas preventivas. El equipo investigador está dirigido por el Dr. Juan Antonio Ortega García (especialista en Salud Medioambiental Pediátrica), el Dr. Jose Luís Fuster-Soler (especialista en Oncología y Hematología Pediátrica) y las investigadoras colaboradoras de la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica, D.ª Virtudes Gomariz Peñalver y D.ª Carmen Alicia Cánovas Conesa. La investigación incluye el desarrollo de la Historia Clínica Medioambiental Pediátrica y la hoja verde (consulta con entrevistas personales y revisión en consulta en un marco de colaboración con los padres y familiares, que permita abrir los cauces de información, educación, concienciación y participación ciudadana en la mejora del conocimiento sobre los factores de riesgo y/o preventivos del cáncer).

MANEUR es un proyecto de investigación clínico-epidemiológico que necesita de la participación voluntaria de padres y familiares de niños/as para poder llevar adelante sus objetivos. Aproximadamente, participarán en MANEUR unos 80 niños/as sanos/as y con la enfermedad. De esta forma podremos estudiar las diferencias significativas entre los dos grupos.

### ¿CÓMO SE REALIZA EL ESTUDIO?

#### HISTORIA CLÍNICA MEDIOAMBIENTAL PEDIÁTRICA Y HOJA VERDE ¿En qué consisten?

La Historia Clínica Medioambiental Pediátrica y la hoja verde, comprenden una serie de preguntas básicas y concisas que permiten identificar, la presencia o la ausencia de factores de riesgo medioambientales y de otros potencialmente protectores relacionados con el neuroblastoma. La recogida de datos se realiza mediante entrevistas personales con los padres. La Historia Clínica Medioambiental Pediátrica se divide en varios bloques. Indagamos antecedentes constitucionales y clínicos. El bloque ambiental, lo dividimos en marcos temporales: preconcepcional (anterior al embarazo), concepcional (en la fase periconcepcional), transplacentario (durante el embarazo) y postnatal (desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico). Se trata de realizar un recorrido a lo largo de la vida de los progenitores, de las características del embarazo y del niño/a. Intentamos conocer su entorno más cercano, como las características de la vivienda o el lugar donde vive o ha vivido. Queremos documentar la secuencia vital de los padres y del niño/a. La Historia Clínica Medioambiental Pediátrica y la hoja verde también incluyen un estudio del consumo de fármacos y tipo de nutrición durante el embarazo, el tipo de nutrición del niño/a, etc.



## PREGUNTAS MÁS FRECUENTES

### ¿CÓMO PUEDO PARTICIPAR?

La Historia Clínica Medioambiental Pediátrica se realizará a los niños/as con la enfermedad y la hoja verde a los niños/as sanos elegidos al azar cuyos padres, de forma voluntaria y solidaria deseen colaborar. Para ello, nos ponemos en contacto con ustedes y solicitamos de forma altruista y generosa su participación.

Puede solicitar esta hoja de información del proyecto de investigación, en la:

**Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica.**

**3ª Planta, Pabellón Materno-Infantil. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.**

**Ctra. Cartagena, s/n., CP: 30120, El Palmar (MURCIA)**

### ¿RECIBIRÉ ALGÚN BENEFICIO POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

De forma general, tanto la Historia Clínica Medioambiental Pediátrica como la hoja verde, no permitirán establecer recomendaciones específicas, pero permitirán agrupar datos y comparar los resultados entre el grupo de enfermos y sanos para observar las diferencias. Esto es importante, para poder avanzar en el conocimiento de los factores de riesgo y protección del neuroblastoma. **Al ser una entrevista realizada por personal experto en salud medioambiental, también es posible que obtenga otros beneficios preventivos.** Esperamos que la información que se obtenga como resultado de este estudio beneficie a sus hijos/as, tanto en el presente como en el futuro.

### ¿LOS DATOS SERÁN CONFIDENCIALES?

Legalmente, los datos estarán protegidos de acuerdo a la Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. El uso que se haga de la información obtenida será confidencial. Por lo tanto, la identidad tanto del niño/a como de los padres y familiares, será siempre preservada y los datos obtenidos, sólo podrán ser publicados de forma anónima, agregada y no individual.

### ¿CUÁLES SON LOS COSTOS?

La participación en este estudio no representará ningún coste para ustedes. No se recibirá ninguna remuneración por participar en el estudio.

### ¿CUÁLES SON LOS DERECHOS COMO PARTICIPANTE?

La participación en el estudio es voluntaria. Ustedes pueden escoger no participar o pueden abandonar el estudio en cualquier momento. La decisión de no participar o retirarse del estudio no representará ninguna penalidad o pérdida de beneficios a los que su hijo/a tiene derecho. De acuerdo a la Ley orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, pueden ejercer los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de sus datos, para lo cual deben dirigirse al investigador responsable del estudio.

### ¿A QUIÉN DEBO LLAMAR SI TENGO UNA PREGUNTA O UN PROBLEMA?

Para preguntar acerca del estudio o por aspectos relacionados con la investigación comuníquese con los investigadores: Dr. Juan Antonio Ortega García, D. Jose Luís Fuster Soler y D.ª Virtudes Gomariz Peñalver, en el número de teléfono 968 369 031 o envíe un email a [juan.ortega2@carm.es](mailto:juan.ortega2@carm.es)



## Hoja de Consentimiento Informado

Yo,..... (nombre y apellidos), en calidad de..... (relación con el niño/a).

Yo,..... (nombre y apellidos), en calidad de..... (relación con el niño/a).

Nombre del niño/a.....(nombre y apellidos).

- Hemos leído la hoja de información que se nos ha entregado.
- Hemos podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Hemos recibido suficiente información sobre el estudio.
- Hemos hablado con....., quien nos ha aclarado las dudas.
- Comprendemos que nuestra participación es voluntaria.
- Comprendemos que podemos retirarnos del estudio:
  - Cuando queramos
  - Sin tener que dar explicaciones
  - Sin que esto repercuta en los cuidados médicos del niño
- Comprendemos que el estudio está diseñado para incrementar los conocimientos médicos.
- Hemos sido informados que nuestros datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, según la citada ley podemos ejercer los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de nuestros datos, para lo cual debemos dirigirnos al investigador responsable del estudio.
- Prestamos libremente nuestra conformidad para participar en el estudio.

	
Firma del padre o tutor	Firma de la madre o tutora
DNI: .....	DNI: .....
Fecha y lugar: ....., a..... de..... de 20__	

**Teléfono de contacto de la familia:**

**Dirección postal de la familia:**

(Copia Padres)



## Hoja de Consentimiento Informado

Yo,..... (nombre y apellidos), en calidad de..... (relación con el niño/a).

Yo,..... (nombre y apellidos), en calidad de..... (relación con el niño/a).

Nombre del niño/a.....(nombre y apellidos).

- Hemos leído la hoja de información que se nos ha entregado.
- Hemos podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Hemos recibido suficiente información sobre el estudio.
- Hemos hablado con....., quien nos ha aclarado las dudas.
- Comprendemos que nuestra participación es voluntaria.
- Comprendemos que podemos retirarnos del estudio:
  - Cuando queramos
  - Sin tener que dar explicaciones
  - Sin que esto repercuta en los cuidados médicos del niño
- Comprendemos que el estudio está diseñado para incrementar los conocimientos médicos.
- Hemos sido informados que nuestros datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, según la citada ley podemos ejercer los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de nuestros datos, para lo cual debemos dirigirnos al investigador responsable del estudio.
- Prestamos libremente nuestra conformidad para participar en el estudio.

Firma del padre o tutor

DNI: .....

Firma de la madre o tutora

DNI: .....

Fecha y lugar: ....., a..... de..... de 20\_\_

**Teléfono de contacto de la familia:**

**Dirección postal de la familia:**

## **Anexo B: Historia Clínica Medioambiental Pediátrica**



# HISTORIA CLÍNICA MEDIOAMBIENTAL PEDIÁTRICA

## “MEDIO AMBIENTE Y CÁNCER PEDIÁTRICO”

La Historia Clínica Medioambiental Pediátrica (HCMAP) es una herramienta **para identificar y valorar** la exposición de los niños a las amenazas del ambiente sobre su salud.

En sí misma proporciona una oportunidad para que exista una **cercana interacción entre los profesionales de la salud y los padres**, y a su vez con otros clínicos, científicos ambientales, investigadores, educadores, los responsables de tomar decisiones y los miembros de la comunidad.

Además, es un **MECANISMO CLAVE** para recolectar datos de manera armónica y **obtener la evidencia requerida** para realizar intervenciones que mejoren la calidad de vida de los niños.

**Los pediatras están en una excelente posición** para identificar a los niños en riesgo ambiental, aconsejar a sus padres sobre la mejor manera de reducir ese riesgo y recomendar acciones a los responsables de fijar políticas.

En definitiva, la Historia Clínica Medioambiental Pediátrica constituye una serie de preguntas básicas y concisas, que forman parte de una historia médica estándar, que permite a los pediatras identificar niños expuestos a amenazas ambientales teniendo en cuenta, además, su especial vulnerabilidad ante esos riesgos, incluyendo además aspectos genéticos, genealógicos y constitucionales.

La HCMAP en Oncología Pediátrica ha sido desarrollada por los Drs. Juan Antonio Ortega García y Josep Ferrís i Tortajada en el proyecto financiado por la AECC Medioambiente y Cáncer Pediátrico, contiene los ítems necesarios para intentar inventariar los Factores de Riesgo ambientales y constitucionales asociados a los cánceres pediátrico descritos en la literatura específica, así como los principales agentes carcinogénicos humanos tipificados por la Internacional Agency for Research on Cancer y por el US National Toxicology Program. *La HCMAP comprende una serie de preguntas básicas y concisas, que permite a los pediatras identificar los FR ambientales, incluyendo además aspectos genéticos, genealógicos y constitucionales.*

Las preguntas en la Historia Clínica Medioambiental pediátrica las intentaremos distribuir atendiendo los bloques y a las etapas:

## **1 Bloque genealógico y genético-constitucional.**

- **Árbol genealógico de 3 generaciones mínimo.**
- **Detallar las fuentes de exposición durante el embarazo de la abuela materna (formación de los óvulos maternos).**
  - Trabajo de la abuela materna durante el embarazo.
  - Fármacos durante el embarazo.
  - Trabajo del abuelo materno durante el embarazo.
- **Historia oncológica en el árbol genealógico.**
- **Factores genéticos y constitucionales asociados a los cánceres pediátricos.**
- **Enfermedades crónicas, raras y familiares. Causas de muerte.**

## **2 Bloque medio ambiental.**

- **Preconcepcional.**
  - Vivienda
    - Interior/exterior-jardín.
  - Barrio.
  - Laboral.
  - Actividad física.
  - Entretenimientos y hobbies.
  - Fármacos y drogas.
  - Enfermedades.
  - Dieta.
- **Concepcional**
- **Transplacentaria**
  - Historia Obstétrica.
- **Postnatal**
  - Vivienda
    - Interior/exterior-jardín.
  - Barrio.
  - Escuela / guardería.
  - Laboral.
  - Actividad física.
  - Entretenimientos y hobbies.
  - Fármacos y drogas.
  - Enfermedades.
  - Dieta.

### 3 Características del tumor.

La toma de datos la distribuimos en los siguientes cuestionarios:

1. General:

- Filiación e identificación
- Datos del tumor
- Datos sociodemográficos
- Vivienda (antes, durante el embarazo y postnatal).
- Tabaco (antes, durante el embarazo y postnatal).
- Ambiental exterior
- Estilos de vida durante el embarazo y postnatal.
- Percepciones (antes, durante el embarazo y postnatal)

2. Socioeconómico

3. Nutricional durante el embarazo y ejercicio físico

4. Historia obstétrica e historia radiológica de los padres

5. Historia laboral de ambos padres

6. Antecedentes del niño

- Parto
- Neonatal
- Radiología
- Enfermedades, vacunas y tratamientos.
- Guardería
- Escuela

7. Lactancia y estilos de vida en el primer año

8. Nutricional del niño, con ejercicio físico y estilos de vida

# CUESTIONARIO MEDIOAMBIENTE Y CÁNCER

## I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

IDNUM del proyecto: |\_|\_|\_|\_|\_|

TELÉFONO DE CONTACTO: |\_|\_|

|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Padre:

Madre:

## DATOS PERSONALES SOBRE EL PACIENTE

NOMBRE APELLIDOS:

FECHA DE NACIMIENTO: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

DNI:

MUNICIPIO:

COMARCA:

PROVINCIA:

TARJETA SANITARIA (SIP):

CENTRO DE ATENCIÓN PRIMARIA al que pertenece:

NÚMERO DE SEGURIDAD SOCIAL (NSS):

HOSPITAL Y N° HISTORIA CLÍNICA HOSPITALARIA:

## DIRECCIÓN ACTUAL DEL NIÑO

Calle	N.º	Piso	Puerta
Municipio	CP		
Teléfono casa:		Teléfono trabajo:	
Teléfono(s) móvil(es):			
E-mail:			
N.º Teléfono de posibles contactos (familiares, amigos)			
Parentesco:	Teléfono:	Móvil:	

## TIPOS DE TUMOR

EDAD SOSPECHA DIAGNÓSTICO		
EDAD DIAGNÓSTICO DEFINITIVO		
TIPO DE TUMOR:		
Localización:		
Extensión:		
Clínica de aparición:		
Hallazgo casual	Padres	Exploración física
	Sí	No
	Sí	No
Especificar:		
FECHA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO		
FECHA DE 1ª ENTREVISTA		
TELÉFONO DE ENTREVISTA		
NOMBRE ENTREVISTADOR		

# DATOS DEL TUMOR

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA		
HEMATOLOGÍA CITOLOGÍA HISTOLOGÍA (biopsia/exéresis)		
TRATAMIENTO:		
Qt (tipo /dosis /duración)		
Radioterapia:		
Cirugía:		
EVOLUCIÓN		
EXITUS:		
SEGUIMIENTO C. EXTERNAS:		
Hospital		
Médico responsable:		

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS			
<b>Nombre padre:</b>	<b>Edad:</b>		S1p  __
<b>Nombre madre:</b>	<b>Edad:</b>		S1m  __
<b>S2P. Lugar de nacimiento (municipio)</b>	<b>S3P. Provincia/Región</b>	<b>S4P. País</b>	S2p  __  S3p  __  S4p  __
<b>S2M. Lugar de nacimiento (municipio)</b>	<b>S3M. Provincia/Región</b>	<b>S4M. País</b>	S2m  __  S3m  __  S4m  __
<b>S4. Grupo étnico:</b>	<b>S4P PADRE</b>	<b>S4M MADRE</b>	
1. Blanco-----	-----	-----	S4p  __
2. Asiático-----	-----	-----	S4m  __
3. Negro-----	-----	-----	
4. Árabe-----	-----	-----	
5. Gitano-----	-----	-----	
6. Nativo americano---	-----	-----	
7. Otros, especificar.....	-----	-----	
8. Ns/Nc	-----	-----	
<b>S5. Consanguinidad:</b> 1. SI 2. NO			S5  __
<b>S5a. Caso de consanguinidad especificar.....</b>			S5a  __
<b>S6. ¿Cuántos años lleva viviendo en su municipio actual? N° años</b>  __			S6  __
<b>S7. ¿Desde cuándo vive en su casa actual? (mes, año)</b>  __   __			S7  __   __

# ÁRBOL GENEALÓGICO

Árbol genealógico de los familiares de 1 y 2 grado de los familiares.  
Diseño informático y en papel.

## Genealogía rama materna

¿Dónde vivían los abuelos maternos?

¿En que trabajaba el abuelo materno?

Exposiciones durante el embarazo de la abuela materna:

Enfermedades y fármacos durante el embarazo de la abuela materna

¿En que trabajaba la abuela materna?

¿S/t durante el embarazo de la madre del niño con cáncer?

## Genealogía rama paterna

¿Dónde vivían los abuelos paternos?

¿En que trabajaba el abuelo paterno?

Exposiciones durante el embarazo de la abuela paterna:

Enfermedades y fármacos durante el embarazo de la abuela paterna

¿En que trabajaba la abuela paterna?

¿S/t durante el embarazo del padre del niño con cáncer?

## Datos de la vivienda

Repetir cuestionario en las viviendas que abarquen mínimo hasta los dos años preconcepcional.

**S8. Si menos de 20 años, rellenar el cuadro siguiente. Por favor especifique los lugares donde han vivido. (hacia atrás empezando por el último domicilio hasta cubrir un máximo de 20 años)**

Calle, n.º	Municipio/ Provincia/País	Desde (mes, año)	Hasta (mes, año)
------------	---------------------------	---------------------	---------------------

<b><i>Domicilio paterno antes de casarse o convivir en común</i></b>		_ _ _ _	_ _ _ _
		_ _ _ _	_ _ _ _
		_ _ _ _	_ _ _ _
		_ _ _ _	_ _ _ _
		_ _ _ _	_ _ _ _
<b><i>Domicilio materno antes de casarse o convivir en común</i></b>		_ _ _ _	_ _ _ _
		_ _ _ _	_ _ _ _
		_ _ _ _	_ _ _ _
		_ _ _ _	_ _ _ _
		_ _ _ _	_ _ _ _
<b><i>Desde el matrimonio o comenzar a vivir juntos</i></b>			
		_ _ _ _	_ _ _ _
		_ _ _ _	_ _ _ _
		_ _ _ _	_ _ _ _
		_ _ _ _	_ _ _ _
<b><i>Domicilio desde 3 meses antes del embarazo</i></b>			
		_ _ _ _	_ _ _ _
		_ _ _ _	_ _ _ _
<b><i>Domicilio desde el nacimiento del niño</i></b>		_ _ _ _	_ _ _ _
		_ _ _ _	_ _ _ _
		_ _ _ _	_ _ _ _
		_ _ _ _	_ _ _ _
		_ _ _ _	_ _ _ _

# CASA

**1. Edad de su casa en años:**

1. < 5      2. De 5 a 14      3. De 15 a 29  
4. > 30      9. Ns/Nc

C1|\_|

**2. ¿Cómo describiría su vivienda?**

1. Una vivienda unifamiliar separada de otras casas  
2. Una vivienda unifamiliar junto a una o más casas (casa de pueblo, adosado...)  
3. Un piso (finca)  
4. Otros (por favor, especifique) .....

C2|\_|

C2a|\_|

**3. Si su vivienda es unifamiliar, ¿tiene garaje particular comunicado con el interior de la casa?**

1. Sí    2. No    9. No procede

C3|\_|

**4. ¿En qué piso-altura se haya su vivienda? (marque 0 si es planta baja) |\_|\_|**

C5 |\_|\_|

**5. N.º de personas que viven en su casa |\_|\_|**

C6 |\_|\_|

**9. ¿Tiene en su casa alguna persona contratada para realizar las tareas domésticas?**

1. Sí  
2. No

C9|\_|

**9a. ¿Con qué frecuencia acude esta persona? |\_|\_| horas/semana**

C9a|\_|\_|

**9b. ¿Desde cuándo cuenta con sus servicios? Año: |\_|\_|||\_|\_|**

C9b |\_|\_|

**10. ¿Quién realiza habitualmente las tareas domésticas?**

1. Madre      3. Otros familiares  
2. Padre      4. Personal contratado

C10|\_|

**10a. ¿Le ayuda alguien de la casa en las tareas domésticas?**

- 2 No  
1 Sí, mucho  
3 Sí, bastante  
4 Sí, un poco

C10a|\_|

**11. N.º de metros cuadrados de la casa (sin contar jardín): |\_|\_|\_|      9. Ns/Nc**

C11 |\_|\_|\_|\_|

**12. En su casa, las siguientes habitaciones tienen ventanas que den a:**

- |                           |            |            |               |
|---------------------------|------------|------------|---------------|
| a. Salón-comedor          | 1 exterior | 2 interior | 3 sin ventana |
| b. Dormitorio niño cáncer | 1 exterior | 2 interior | 3 sin ventana |
| c. Cocina                 | 1 exterior | 2 interior | 3 sin ventana |
| d. Otras: (especificar)   | 1 exterior | 2 interior | 3 sin ventana |
- .....

C12a|\_|

C12b|\_|

C12c|\_|

C12d|\_|

**13. ¿Con qué frecuencia pasan coches por la calle donde se encuentra su casa?**

- 1 Continuamente  
2 Con bastante frecuencia  
3 Poco  
4 Prácticamente nunca

C13|\_|

14. ¿Con qué frecuencia pasan vehículos pesados (por ej. camiones/autobuses) por la calle donde se encuentra su casa (a excepción del servicio de recogida de residuos y el tranvía)?

- 1 Continuamente
- 2 Con bastante frecuencia
- 3 Poco
- 4 Prácticamente nunca

C14|\_|

15. Distancia de su vivienda a una calle en la que el tráfico pasa continuamente: |\_|\_|\_| metros

C15|\_|\_|\_|

16. Si en la anterior ha contestado que la distancia es menor de 50 metros, ¿Su piso /casa tiene al menos una ventana que dé a una calle en la que el tráfico pasa continuamente?

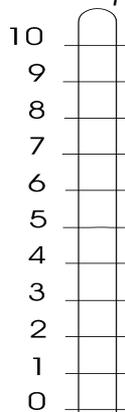
C16|\_|

- 1. Sí
- 2. No

17. ¿Hasta qué punto le molesta la contaminación atmosférica del exterior de su vivienda si deja la ventana abierta (nos referimos a gases, humos, polvo etc. procedente del tráfico, la industria etc.)?

C17|\_|

*Molestia insoportable*



*Ninguna molestia*

18. ¿Ha realizado cambios, obras, pinturas de interior, decoraciones o muebles nuevos en el hogar en los últimos 3 años? 1. Sí 2. No

C18|\_|

18.a Si responde SI, podría dar más detalles:

19. ¿Tiene animales en el domicilio hasta el diagnóstico del niño?

- 1 Sí
- 2 No

C19|\_|

19a. gatos: |\_|\_| perros: |\_|\_| pájaros: |\_|\_| otros: |\_|\_| (especificar).....

C19a1|\_|\_|

C19a2|\_|\_|

C19a3|\_|\_|

C19a4|\_|\_|

20. ¿Alguno ha tenido problemas de salud en los últimos 2 años?

- 1 Sí
- 2 No

C20|\_|

20 a Si es que SI, podría dar más detalles:

C20a|\_|

<b>21. Respecto a los materiales de construcción y hábitat ¿Su vivienda está construida con...?:</b> a. Granito b. Utiliza amianto como aislamiento de paredes c. Fibra de vidrio como aislante d. Utiliza cemento para enlucir paredes e. Otro tipo de Aislamiento f. La vivienda asienta sobre zona rocosa g. Parquet y/o madera en la casa ¿Quiere añadir algún detalle de la vivienda que considere de interés?	Si no lo sabe puede que algún vecino lo sepa			C21a  __   __  C21b  __   __  C21c  __   __  C21d  __   __  C21e  __   __  C21f  __   __  C21g  __   __
	Si	No	No sabe /No contesta	
	Si	No		

## DORMITORIO

<b>22. ¿Duerme algún animal en la habitación del niño/a con cáncer?</b> 1. Sí 2. No <b>22a. ¿Cuál?</b> .....	C22  __  C22a  __
---	----------------------

## COCINA

<b>23. ¿Tiene extractor encima de la cocina?</b> 1. Sí 2. No <b>24. Al cocinar ¿usa el extractor?</b> 1. Siempre 2. A veces 3. Nunca <b>25. Tipo de cocina:</b> 1. Gas natural 2. Gas butano 3. Gas propano 4. Eléctrica 5. Carbón, madera 6. Otro: .....	C23  __  C24  __  C25  __  C25 a  __
--	---

## CALEFACCION-AIRE ACONDICIONADO

<b>26. ¿Tiene calefacción central?</b> 1. Sí 2. No <b>27. ¿Tiene aire acondicionado?</b> 1. Sí 2. No <b>27. Tipo de calefacción:</b>	C26  __  C27  __																																																	
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Salón-comedor</th> <th colspan="2">Dormitorio donde está el niño</th> <th colspan="2">Dormitorios padres</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>a. Gas natural</b></td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>Sí</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td><b>b. Gas butano</b></td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>Sí</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td><b>c. Gas propano</b></td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>Sí</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td><b>d. Eléctrica</b></td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>Sí</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td><b>e. Chimenea abierta al exterior</b></td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>Sí</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td><b>f. Estufa de carbón o madera</b></td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>Sí</td> <td>No</td> </tr> </tbody> </table>		Salón-comedor		Dormitorio donde está el niño		Dormitorios padres		<b>a. Gas natural</b>	Sí	No	Sí	No	Sí	No	<b>b. Gas butano</b>	Sí	No	Sí	No	Sí	No	<b>c. Gas propano</b>	Sí	No	Sí	No	Sí	No	<b>d. Eléctrica</b>	Sí	No	Sí	No	Sí	No	<b>e. Chimenea abierta al exterior</b>	Sí	No	Sí	No	Sí	No	<b>f. Estufa de carbón o madera</b>	Sí	No	Sí	No	Sí	No	C27a  __   __   __   __  C27b  __   __   __   __  C27c  __   __   __   __  C27d  __   __   __   __  C27e  __   __   __   __  C27f  __   __   __   __
	Salón-comedor		Dormitorio donde está el niño		Dormitorios padres																																													
<b>a. Gas natural</b>	Sí	No	Sí	No	Sí	No																																												
<b>b. Gas butano</b>	Sí	No	Sí	No	Sí	No																																												
<b>c. Gas propano</b>	Sí	No	Sí	No	Sí	No																																												
<b>d. Eléctrica</b>	Sí	No	Sí	No	Sí	No																																												
<b>e. Chimenea abierta al exterior</b>	Sí	No	Sí	No	Sí	No																																												
<b>f. Estufa de carbón o madera</b>	Sí	No	Sí	No	Sí	No																																												

# LIMPIEZA

28. ¿Utiliza alguno de los siguientes productos de limpieza en su casa?				
	Sí	No	Ns/Nc	
a. Lejía	1	2	9	C28a __
b. Amoniaco	1	2	9	C28b __
c. Disolventes quitamanchas	1	2	9	C28c __
d. para limpiar muebles	1	2	9	C28d __
e. limpiacristales	1	2	9	C28e __
f. para alfombras, mantas o cortinas	1	2	9	C28f __
g. para la mopa del suelo	1	2	9	C28g __
h. para el horno	1	2	9	C28h __
i. ambientadores	1	2	9	C28i __
j. para planchar	1	2	9	C28j __
k. Productos de limpieza perfumados	1	2	9	C28k __
l. Productos líquidos multiusos para limpiar	1	2	9	C28l __
m. Naftalina u otros antipolillas	1	2	9	C28m __
n. Otros productos de limpieza ¿Cuál?.....	1	2	9	C28n __
29. ¿Con qué frecuencia se realiza la limpieza en su casa? (limpieza que incluye suelo, polvo...)				C29 __
1 Más de una vez a la semana				
2 Una vez a la semana				
3 Menos de una vez a la semana				
29.a ¿Cuántas alfombras tiene en casa?.....				C29a __
29.b ¿Cómo las limpia?.....				C29b __
29.c ¿Dónde las guarda?.....				C29c __
29.1 ¿Utiliza el incienso? Explíquelo.....				C29.1 __
30. ¿Ha tenido o tiene problemas de plagas en casa (moscas, cucarachas, hormigas...)?				C30 __
30.1 ¿Cuál?.....				C30.1 __
30.2 ¿Utiliza insecticidas o productos para ahuyentar mosquitos, cucarachas, hormigas, etc. en su casa?				C30.2 __
1. Sí				
2. No				
30.a ¿Durante qué estación del año (puede señalar más de una) y con qué frecuencia?				
a. Primavera	1 Todos los días			
	2 Alguna vez a la semana			
	3 Alguna vez al mes			C30aa __
	4 Nada			
b. Verano	1 Todos los días			
	2 Alguna vez a la semana			
	3 Alguna vez al mes			C30ab __
	4 Nada			
c. Otoño	1 Todos los días			
	2 Alguna vez a la semana			
	3 Alguna vez al mes			C30ac __
	4 Nada			
d. Invierno	1 Todos los días			
	2 Alguna vez a la semana			
	3 Alguna vez al mes			C30ad __
	4 Nada			
30.b ¿Qué tipo de insecticida utiliza (puede señalar más de uno)?				C30b __
1 Sprays				
2 Dispositivo de enchufe (pastilla, liquido, ultrasonidos...)				
3 Lámpara				
4 Otros, especificar: .....				

<b>30b1 ¿Recuerda los nombres comerciales de los productos que utiliza más frecuentemente?</b> ..... Notas repelentes: .....	C30b1 _ _
--	-----------

## EXTERIOR

<b>31. Su casa, ¿tiene jardín o corral con plantas?</b> 1. Sí 2. No <b>31.1 ¿Tiene casa de campo, donde suele pasar los fines de semana, o largas temporadas vacacionales?:</b> 1. Sí 2. No <b>31.2 ¿Tiene jardín o corral con plantas?</b> 1. Sí 2. No <b>31.3 Está cerca de zona de cultivo:</b> 31.3a ¿A que distancia?..... <b>31.4 ¿Cuáles son los productos que cultivan?</b> .....	C31 _ _  C31.1 _ _  C31.2 _ _  C31.3 _ _  C31.3a _ _  C31.4 _ _
---	--

<b>31 a. Si responde en alguna de las preguntas anteriores que tiene jardín o algo de tierra o corral con plantas ¿Qué superficie tiene?</b>  _ _ _ _  m <sup>2</sup> <b>31 b ¿Se fumigan las plantas con insecticidas u otros productos plaguicidas?</b> 1. Sí 2. No <b>31 b1. ¿Con qué frecuencia?</b> 1. Todos los meses 2. Cada 2-3 meses 3. 3 veces al año 4. Ocasionalmente <b>31 b2 Quién fumiga:</b> 1. Padre 2. Madre 3. El niño ayuda en las tareas 4. Otros miembros de la casa 5. Técnicos contratados <b>31 b3 ¿Cuánto se tarda en fumigar su jardín o corral?:</b>  _ _ _  min <b>31 b4 ¿Guarda productos plaguicidas (insecticidas, herbicidas, etc.) en la casa?</b> 1. Sí 2. No <b>31 b4a ¿Dónde los guarda?</b> 1 garaje/trastero 2 exterior 3 otro:..... <b>31 b4b ¿Recuerda los nombres comerciales de los productos que utiliza más frecuentemente?</b> ..... ..... .....	C31a _ _ _ _  C31b _ _  C31b1 _ _  C31b2 _ _  C31b3 _ _ _ _  C31b4 _ _  C31b4a _ _  C31b4b _ _
--	---

<b>32. ¿Está su residencia habitual cerca de un lugar con invernaderos para cultivos agrícolas?</b> 1. Sí 2. No <b>32. a. ¿A qué distancia?</b> 1. Lejos (> 1000 metros) 2. Medio (500-999 m) 3. Cerca (100-499 m) 4. Muy cerca (< 100 m)	32 _ _  C32a _ _
--	---------------------

<b>33. ¿Está su residencia habitual próxima a una zona con actividad agrícola (campos cultivados)?</b> 1. Sí 2. No <b>33.a ¿A qué distancia?</b> 1. Lejos (>2 KMS) 2. Algo lejos (1000-2000 metros) 3. Medio (500-1000 m) 4. Cerca (100-500 m)	C33 _ _  C33a _ _
---	----------------------



42. ¿Durante el embarazo utiliza máquinas de coser eléctricas?

- 1. Sí
- 2. No

C41|\_|

43. ¿Durante el embarazo, utiliza el ordenador habitualmente?

- 1. Sí
- 2. No

C42|\_|

43 a. Horas diarias: .....

C43|\_|

44. ¿Sabe a la distancia que vive de la Central nuclear más próxima? Kms: (esta pregunta no es necesario que la conteste). Conocemos su domicilio y estimamos la distancia).

C43a|\_|\_|

45. Proximidad a vertederos o basureros. Se refiere a vertederos, lugares donde se tiran escombros basuras, quema de vertidos, residuos...

C44|\_|\_|\_|\_|

- 1. Sí
- 2. No

45 a. En caso de que sí: 1.- regulado 2.- no regulado 9.-Ns/Nc

C45|\_|

45 b. Distancia en Kms: .....

46. ¿Proximidad a centrales térmicas/eléctricas?

- 1. Sí
- 2. No

C45a|\_|

C45b|\_|\_|\_|\_|

46.a En caso de que sí, distancia en Kms: .....

C46|\_|

47. ¿Proximidad de aeropuertos?

- 1. Sí
- 2. No

C46a|\_|\_|\_|\_|

47.a En caso de que sí, distancia en Kms: .....

C47|\_|

48. ¿Su casa está conectada al alcantarillado?

- 1. Sí
- 2. No

C47a|\_|\_|\_|\_|

48.a En caso negativo, ¿dónde van sus vertidos?.....

48.b Si es un pozo ciego, ¿cuándo lo bombeó por última vez? .....

C48|\_|

C48a|\_|\_|\_|\_|

C48b|\_|\_|\_|\_|\_|  
|\_|

49. ¿Se han tomado los niveles de radón en su domicilio? 1. Sí 2. No

C49|\_|

49.a ¿En qué parte de su hogar se llevó la prueba? .....

C49a|\_|\_|\_|

49.b ¿Qué nivel fue encontrado? .....

C49b|\_|\_|\_|\_|\_|

50. ¿Hay algún pararrayos radioactivo en su barrio?

- 1 Sí
- 2 No
- 3 Lo hay, pero no sé si es radiactivo
- 4 Ns/Nc

C50|\_|

50 a. ¿A qué distancia?.....

C50a|\_|\_|\_|\_|

51. En relación a las antenas de telefonía móvil, ¿tiene alguna cerca de casa?

- 1. Sí
- 2. No
- 9. Ns/Nc

C51|\_|

51.a Si es que sí, a qué distancia (en metros): .....

C51a|\_|\_|\_|\_|

# Datos sobre tabaquismo

TABACO			
	Madre	Padre	
<b>1.- En su domicilio paterno, ¿han habido fumadores durante su infancia y adolescencia?</b> .....			T1m _  T1p _
<b>1. a En caso de que sí, ¿Quiénes eran fumadores?</b>			T1ma _ _ _ _  T1pa _ _ _ _
<b>2.- ¿Ha fumado a lo largo de su vida? 1. Sí 2. No</b>			T2m _  T2p _
<b>3.- Describir su tabaquismo antes del embarazo</b>			
<b>Comenzó a los ..... años</b>			T3ma _ _ _  T2pa _ _ _
<b>Fumaba aproximadamente..... (n.º de cigarrillos /semana)</b>			T3mb _ _ _  T2pb _ _ _
<b>¿En el año previo al embarazo fumó? 1. Sí 2. No</b>			T3mc _  T2pc _
<b>Cuánto por semana (n.º de cigarrillos /semana?.....</b>			T3md _ _ _  T2pd _ _ _
<b>4.- Tras el nacimiento de su hijo, ¿fuma? 1. Sí 2. No</b>			T4m _ _ _  T2p _ _ _
<b>4 a ¿Cuál de las siguientes formas describe mejor su consumo de tabaco desde que convive con su hijo?</b> 1. Fuma diariamente 2. Fuma pero no diariamente 3. No fuma aunque antes fumaba diariamente 4. No fuma aunque antes fumaba pero no diariamente <b>5. ¿Fuma en casa? 1. Sí 2. No</b>			T4ma _  T4pa _   T5m _  T5p _
<b>6. ¿Desde el diagnóstico de su hijo fuma? 1. Sí 2. No</b>			T6m _  T6p _
<b>6 a. ¿Cuál de las siguientes formas describe mejor su consumo de tabaco actual?</b> 1 Fuma diariamente 2 Fuma pero no diariamente 3 No fuma aunque antes fumaba diariamente 4 No fuma aunque antes fumaba pero no diariamente			T6am _  T6pa _
<b>7. ¿Fumó durante el embarazo de su hijo?</b> 1. Sí 2. No <b>7.a Número de cigarrillos habituales:  _ _ _ _  cig/semana</b>			T7m _  T7p _   T7ma _ _ _ _
<b>7.b ¿Cambió el consumo de tabaco debido al embarazo de su hijo?</b>			_

<p>1. Sí 2. No</p> <p><b>7.c1 ¿Cuándo cambió?</b></p> <p>1. Antes de quedar embarazada 2. Durante el embarazo. Indique el mes de embarazo en el que cambió: <input type="text"/></p> <p><b>7.c2 ¿Cuánto fumaba antes de ese mes?</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <b>cig/semana</b></p>			<p>T7pa <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>T7mb <input type="text"/></p> <p>T7pb <input type="text"/></p> <p>T7mc1 <input type="text"/></p> <p>T7pc1 <input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p> <p>T7mc2 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p> <p>T7pc2 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p>				
<p><b>7.d ¿A qué edad dejó de fumar?</b> <input type="text"/> <input type="text"/> años</p> <p><b>7.e ¿Dejó de fumar por el embarazo?</b></p> <p>1. Sí 2. No</p> <p><b>7.e1 ¿Cuándo dejó de fumar?</b></p> <p>1. Antes de quedar embarazada 2. Cuando me enteré que estaba embarazada. Primera falta. 3. Durante el embarazo. Indique el mes de embarazo en el que dejó de fumar: <input type="text"/></p> <p><b>7.e2 ¿Cuánto fumaba habitualmente hasta entonces?</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <b>cig/semana</b></p>			<p>T7m d <input type="text"/></p> <p><input type="text"/> T7p d <input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p> <p>T7m e <input type="text"/></p> <p>T7p e <input type="text"/></p> <p>T7m e1 <input type="text"/></p> <p>T7p e1 <input type="text"/></p> <p>T7m e2 <input type="text"/></p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>T7p e2 <input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p>				
<p><b>8. ¿Durante el embarazo fumó otra persona en casa?</b></p> <p>1. Sí 2. No</p>			<p>T8 <input type="text"/></p>				
<p><b>a. ¿Cuántos cigarrillos en total a la semana?</b></p>	<p>Pareja</p>	<p>Otro (1). Parentesco ..... .....</p>	<p>Otro (2).Parentesco ..... .....</p>	<p>T8a <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p>			
<p><b>b. ¿Cuántos cigarrillos en casa a la semana?</b></p>				<p>T8b <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p>			
<p><b>c. ¿Cambió el consumo durante el embarazo?</b></p>	<p>Sí</p>	<p>No</p>	<p>Sí</p>	<p>No</p>	<p>Sí</p>	<p>No</p>	<p>T8c <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p>
<p><b>d. ¿Cuándo cambió? (meses)</b></p>				<p>T8d <input type="text"/></p>			

e. ¿Cuánto fumaba antes?				_ _ _ _ _  T8e _ _ _ _ _    _ _ _ _ _   _
<b>9. ¿A qué nivel de humo de tabaco está expuesta en su trabajo?</b>  1. Mucho 2. Bastante 3. Poco 4. Nada 5. No trabaja	<b>Madre</b>  Preconcepcional embarazo	<b>Padre</b>  Preconcepcion al	T9m prec _ _ _ _  T9m e _ _ _ _  T9 p _ _ _ _	
<b>10. Las personas del servicio doméstico que cuidan a los niños fuman en casa?</b> <b>10. a En caso afirmativo, ¿Cuántas horas diarias trabajan?</b>  <b>11.- El niño está expuesto al humo del tabajo en los trayectos diarios en coche?</b> 1. Sí 2. No	T10  _ _ _ _  T10a  _ _ _ _   _   T11  _ _ _ _			

12.- Durante el embarazo ¿Realiza comidas fuera de casa en lugares en los que se fume?

- 1. Sí
- 2. No

SI LA RESPUESTA ES NO PASAR A LA PREGUNTA 13

T12|\_|

12.a ¿Desayuna/almuerza alguna vez fuera de casa habitualmente en lugares con humo de tabaco?

- 1. Sí
- 2. No

T12a|\_|

12.a1 ¿Cuántas veces por semana?

- 1 < 1
- 2 2-3
- 3 > 3

T12a1|\_|

12.b ¿Come alguna vez fuera de casa habitualmente en lugares con humo de tabaco?

- 1. Sí
- 2. No

T12b|\_|

12.b1 ¿Cuántas veces por semana?

- 1 < 1
- 2 2-3
- 3 > 3

T12b1|\_|

12.c ¿Cenó alguna vez fuera de casa habitualmente en lugares con humo de tabaco?

- 1. Sí
- 2. No

T12c|\_|

12.c1 ¿Cuántas veces por semana?

- 1 < 1
- 2 2-3
- 3 > 3

T12c1|\_|

13. ¿Acude alguna vez a lugares de ocio (bar, pub, discoteca...)?

- 1. Sí
- 2. No

T13|\_|

13.a ¿Cuántas veces por semana?

- 1 < 1
- 2 2-3
- 3 > 3

T13a|\_|

14. Acude alguna vez a otros lugares en los que se fume (casa de amigos, familiares, casal, etc.)

- 1. Sí
- 2. No

T14|\_|

14.a ¿Cuántas veces por semana?

- 1 < 1
- 2 2-3
- 3 > 3

T14a|\_|

15.- Desde que tienen al niño ¿Realiza comidas fuera de casa en lugares en los que se fume?

- 1. Sí
- 2. No

SI LA RESPUESTA ES NO PASAR A LA PREGUNTA 16

T15|\_|

15.a ¿Desayuna/almuerza alguna vez fuera de casa habitualmente en lugares con humo de tabaco?

- 1. Sí
- 2. No

T15a|\_|

15.a1 ¿Cuántas veces por semana?

- 1 < 1
- 2 2-3
- 3 > 3

T15a1|\_|

15.b ¿Come alguna vez fuera de casa habitualmente en lugares con humo de tabaco?

- 1. Sí
- 2. No

T15b|\_|

15.b1 ¿Cuántas veces por semana?

- 1 < 1
- 2 2-3
- 3 > 3

T15b1|\_|

15.c ¿Cena alguna vez fuera de casa habitualmente en lugares con humo de tabaco?

- 1. Sí
- 2. No

T15c|\_|

15.c1 ¿Cuántas veces por semana?

- 1 < 1
- 2 2-3
- 3 > 3

T15c1|\_|

16. ¿Acude alguna vez con el niño a lugares de ocio (bar, pub, discoteca...)? (si es adolescente puede responder por sí mismo)

- 1. Sí
- 2. No

T16|\_|

16.a ¿Cuántas veces por semana?

- 1 < 1
- 2 2-3
- 3 > 3

T16a|\_|

17. Acude alguna vez a otros lugares en los que se fume (casa de amigos, familiares, casal, etc.)

- 1. Sí
- 2. No

T17|\_|

17.a ¿Cuántas veces por semana?

- 1 < 1
- 2 2-3
- 3 > 3

T17a|\_|

## DATOS SOBRE ESTILOS DE VIDA DURANTE EL EMBARAZO

### ESTILOS DE VIDA

#### A) COSMÉTICOS Y OTROS

<b>1. ¿Ha usado algún cosmético durante su embarazo (la pregunta no incluye maquillaje)?</b> 1. Sí 2. No	1ev <input type="checkbox"/>
<b>2. Si es Sí, ¿Con qué frecuencia usa los cosméticos?</b> 1. Diariamente 2. Más de una vez a la semana 3. Mas de una vez al mes 4. Menos de una vez al mes/rara vez	2ev <input type="checkbox"/>
<b>3. ¿Se ha teñido el pelo, ondulado, hecho permanente o mechas durante su embarazo? Esta pregunta no incluye champú colorante Puede elegir varias opciones de la lista de abajo y marcar la/s casilla/s</b> 2. No 1. Si, mechas 3. Si, tinte 4. Si, hecho permanente-ondulado	3ev <input type="checkbox"/>
<b>4. Si es SI, ¿Durante qué semana del embarazo la gestación y cuántas veces al año? (puede Marcar más de una que las casillas apropiadas). Anotar también preconcepcionalmente.</b> 1. Semana 0-13.....veces 2. Semana 14-26.....veces 3. Semana 27-42.....veces	4ev <input type="checkbox"/>

#### B) USO Y CONSUMO DE AGUA. VARIOS

<b>5. ¿Cuántos vasos de agua bebe habitualmente cada día durante el embarazo? (en total, contando durante la comida y fuera de la comida)</b> 1. Ninguno 2. 1 vaso por día 3. 2 vasos por día 4. 3-4 vasos por día 5. 5-6 vasos por día 6. Más de 6 vasos por día 9. No sabe	5ev <input type="checkbox"/>
<b>6. ¿Cuál es el origen principal del agua que bebe en su <u>residencia</u>? (indicar un solo origen, el que usted considere más frecuente)</b> 1. Agua municipal 2. Pozo privado 3. Agua embotellada 4. Otro origen (especificar) ..... 9. No sabe	6ev <input type="checkbox"/>
<b>7. ¿Cuál es el origen principal del agua que utiliza para cocinar en su <u>residencia</u>? (indicar un solo origen, el que usted considere más frecuente). Durante el pre/trans/post - natal</b> 1. Agua municipal 2. Pozo privado 3. Agua embotellada 4. Otro origen (especificar) ..... 9. No sabe	7ev <input type="checkbox"/>
<b>8. ¿Cuál es el origen principal del agua que consume en su <u>trabajo</u>? (indicar un solo origen, el que usted considere más frecuente)</b> 1. Agua municipal 2. Pozo privado	8ev <input type="checkbox"/>

- 3. Agua embotellada
- 4. Otro origen (especificar) .....
- 9. No sabe

**9. ¿Cómo se asea habitualmente durante el embarazo?**

- 1 Ducha
- 2 Baño
- 3 Ambos
- 4 Otro (especificar) .....

9ev |\_\_|

**10. ¿Con qué frecuencia se suele duchar y/o bañar durante el embarazo?**

	Ducha	Baño	
a. N° de veces a la semana			10ev a  __   __
b. Si menos de una vez a la semana, indicar el n.º de veces al mes			10ev b  __   __

**11. ¿Qué tipo de potabilización utiliza en el agua de consumo?.....**

11ev |\_\_| |\_\_|

**12. Durante el embarazo, ¿se suele bañar en la piscina?**

- 1. Sí
- 2. No

12ev |\_\_|

**12a. ¿Con qué frecuencia se baña en la piscina durante el embarazo?**

12ev a |\_\_|

	Piscina cubierta	Piscina descubierta	Tiempo		
			Minutos	> 60 Min horas	
1. N.º de veces a la semana					12a1c  __   __   __   __  12a1d  __   __   __   __
2. Si menos de una vez a la semana, indicar el N.º de veces al mes					12a2c  __   __   __   __  12a2d  __   __   __   __
3. Si menos de una vez al mes, indicar el N.º de veces al año					12a3c  __   __   __   __  12a3d  __   __   __   __

**13. ¿Toma usted productos BIOLÓGICOS O ECOLÓGICOS U ORGÁNICOS?**

1. Sí  
2. No

**SI LA RESPUESTA ES NO PASAR A LA PREGUNTA 14**

13ev

**13.a ¿Con qué frecuencia?**

- 1 Nunca o < 1 mes  
2 1-3 mes  
3 1 por semana  
4 Varias veces por semana  
5 Diariamente

13ev a

**13.a1 ¿Qué porcentaje de su dieta es ecológico? Responder a los tipos señalados abajo, puntuar del 0 al 100.**

**0 = No haber comido comida ecológica de ese tipo y 100 = Comer sólo comida ecológica**

- 1 Frutas y verduras   
2 Pan   
3 Carne   
4 Huevos   
5 Leche y derivados lácteos   
6 Arroz y pasta   
7 Otros, especificar

13ev a1

13ev a2

13ev a3

13ev a4

13ev a5

13ev a6

13ev a7

**14. ¿Utiliza usted recipientes de plástico en el microondas para calentar comida?**

1. Sí  
2. No

**14. a ¿Con qué frecuencia?**

- 1 Varias veces a la semana  
2 Varias veces al mes  
3 Menos de una vez al mes

14ev

14ev a

**15. ¿Utiliza teléfono móvil? Rodea con un círculo:**

				¿Desde cuándo?
<b>Madre en el embarazo</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Ns/Nc</b>	
<b>Niño/adolescente</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Ns/Nc</b>	

15ev

15ev a



8. ¿Durante el embarazo fumó estos productos otra persona en casa? 1. Sí 2. No						T8j <input type="checkbox"/>	
	Pareja		Otro (1). Parentesco .....		Otro (2).Parentesco .....		
a. ¿Cuántos en total a la semana?							T8a <input type="checkbox"/>
b. ¿Cuántos en casa a la semana?							T8b <input type="checkbox"/>
c. ¿Cambió el consumo durante el embarazo?	Sí	No	Sí	No	Sí	No	T8c <input type="checkbox"/>
d. ¿Cuándo cambió? (meses)							T8d <input type="checkbox"/>
e. ¿Cuánto fumaba antes?							T8e <input type="checkbox"/>

Pregunta para el PADRE. BEBIDAS antes del embarazo (año previo al embarazo)	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
76. Vino tinto (1 vaso, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
77. Vino blanco o rosado (1 vaso, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
78. Jerez, vinos secos, vermú (copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
79. Cerveza (una caña o botellín 1/5, 200 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
80. Licores (20-25°): de frutas (manzana), de crema (Catalana, Baileys) (1 copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
81. Brandy, ginebra, ron, whisky, vodka, aguardientes 40° (1 copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

## DATOS SOBRE ESTILOS DE VIDA DEL NIÑO

<b>1. El agua de los biberones, procede de.....</b> <b>1 a ¿Qué método de esterilización utiliza?</b>	N1 <input type="checkbox"/>
<b>2. El bebé duerme...</b> 1. Con los padres 2. En una habitación independiente <b>2.a Diga a partir de que mes: .....</b>	N2 <input type="checkbox"/>  N2a <input type="checkbox"/>
<b>3. ¿Han cambiado o remodelado, pintado la habitación en los 4 meses previos a la llegada o nacimiento del niño/a?: 1. Sí 2. No...</b>	N3 <input type="checkbox"/>
<b>4. ¿Con qué productos limpiaba el cordón umbilical?.....</b>	N4 <input type="checkbox"/>
<b>5. ¿Qué productos utiliza para el baño? .....</b>	N5 <input type="checkbox"/>
<b>6. ¿Cuáles son las lociones o cremas que utilizó cuando era bebé? .....</b>	N6 <input type="checkbox"/>
<b>7. ¿Alguna persona de su hogar o de algún piso o casa cercana tiene algún hobby relacionado con químicos? 1. Sí 2. No...</b>  <b>7.a En caso afirmativo descríbalos. Investigue hobbies como pinturas, rótulos, modelismo... que suelen incluir el uso de solventes químicos (pegamentos, metales...)</b>	N7 <input type="checkbox"/>  N7a <input type="checkbox"/>
<b>8. A lo largo de la vida del niño, ¿algún miembro de su familia trabaja o se entretiene con sustancias químicas y podría traer trazas a casa en su ropa o sus zapatos? 1. Sí 2. No...</b> <b>8.a. Si responde SI, descríbalas: .....</b>	N8 <input type="checkbox"/> N8a <input type="checkbox"/>
<b>9. El niño va creciendo y juega con sus amigos fuera de casa.</b> <b>9 a. ¿Cuántas horas a la semana?.....</b> <b>9 b. Por favor, podría especificar dónde lo hace habitualmente.....</b>  <b>9 c. Existe alguna actividad de exposición que le preocupe.....</b>	N9 <input type="checkbox"/> N9a <input type="checkbox"/> N9b <input type="checkbox"/> N9c <input type="checkbox"/>
<b>10. Sus actividades extraescolares. Enumere 3 de ellas</b> 1. .... 2. .... 3. .... <b>10.a. ¿Cuántas horas le dedica a la semana?.....</b> <b>10.b. ¿Necesita estar en contacto con colas o pegamentos? (no se incluye los pegamentos de barra) 1. Sí 2. No...</b>	N10.1 <input type="checkbox"/> N10.2 <input type="checkbox"/> N10.3 <input type="checkbox"/> N10a <input type="checkbox"/> N10b <input type="checkbox"/>
<b>11. ¿Va a la piscina? 1. Sí 2. No...</b> <b>11.a Si es que sí: 1. Cubierta 2. Descubierta</b> <b>11.b ¿Desde cuándo?.....</b> <b>11.c. ¿Cuantas veces al año?.....</b>	N11 <input type="checkbox"/> N11.a <input type="checkbox"/> N11.b <input type="checkbox"/> N11.c <input type="checkbox"/>
<b>12. ¿Cuál es su deporte favorito?.....</b>	N12 <input type="checkbox"/>
<b>13. ¿Utiliza repelentes de insectos en la habitación de su hijo/a? 1. Sí 2. No...</b> <b>13 a. Especificar tipo.....</b>	N13 <input type="checkbox"/> N13.a <input type="checkbox"/>

# EVALUACIÓN CUALITATIVA

## PERCEPCIONES SOBRE EL MEDIO AMBIENTE

**72. De la siguiente lista de problemas relacionados con el medio ambiente, señale los cinco que considera de mayor importancia en el lugar donde usted y su familia viven (mostrar primero toda la lista y luego señalar cinco problemas):**

1. Contaminación del aire (tráfico de vehículos, industrias, etc.)
2. Contaminación del agua de bebida del grifo
3. Contaminación de las aguas para uso recreativo (mar, río, etc.)
4. Ruido exterior (tráfico de vehículos, industrias, talleres, etc.)
5. Deficiencias en desagües o sistemas de evacuación de aguas domésticas (alcantarillas, etc.)
6. Proximidad de basureros o lugares de depósito de residuos peligrosos
7. Proximidad de industrias molestas, tóxicas o peligrosas
8. Proximidad de incineradoras
9. Proximidad de zonas de cultivo fumigadas con plaguicidas (insecticidas, herbicidas, etc.)
10. Proximidad de quemas agrícolas o incendios
11. Proximidad de granjas de animales, rebaños, ganado, etc.
12. Proximidad a antenas de radiofrecuencia (móviles, radio...)
13. Proximidad a líneas de alta tensión
14. Contaminación alimentos
15. Escasez de zonas verdes
16. Suciedad en las calles
17. Otros.

Especificar:

18.....

19.....

- 72 1|\_|
- 72 2|\_|
- 72 3|\_|
- 72 4|\_|
- 72 5|\_|
- 72 6|\_|
- 72 7|\_|
- 72 8|\_|
- 72 9|\_|
- 72 10|\_|
- 72 11|\_|
- 72 12|\_|
- 72 13|\_|
- 72 14|\_|
- 72 15|\_|
- 72 16|\_|
- 72 17|\_|
- 72 18|\_|
- 72 19|\_|

**73. Señale en qué medida considera que afectan negativamente su salud y la de su familia cada uno de los cinco problemas medioambientales que ha señalado en la pregunta anterior:**

N.º problema)	Mucho	Bastante	Poco	Nada
_ _	1	2	3	4
_ _	1	2	3	4
_ _	1	2	3	4
_ _	1	2	3	4
_ _	1	2	3	4

- 73a|\_|
- 73b|\_|
- 73c|\_|
- 73d|\_|
- 73e|\_|

**74. La percepción sobre las causas del cáncer de su hijo, es una forma de recuperar la pregunta de la medicina clásica y de toda la vida, cuando el médico le pregunta al enfermo o familiar ¿Cual cree usted que ha sido la causa de la enfermedad de su hijo, en este caso del tumor o cáncer de su hijo/a? (conteste libremente, nos interesa mucho su opinión al respecto).**

**Madre:** .....

**Padre:** .....

**ESTATUS SOCIO ECONÓMICO FAMILIAR Y GRADO DE INSTRUCCIÓN  
MEDIO AMBIENTE Y CÁNCER PEDIÁTRICO**

<b>Grado de instrucción:</b>		
Padre	Madre	
<input type="checkbox"/> Ninguno	<input type="checkbox"/> Ninguno	
<input type="checkbox"/> Graduado escolar	<input type="checkbox"/> Graduado escolar	
<input type="checkbox"/> Secundaria incompleta	<input type="checkbox"/> Secundaria incompleta	
<input type="checkbox"/> Secundaria completa	<input type="checkbox"/> Secundaria completa	
<input type="checkbox"/> Estudios superiores incompletos	<input type="checkbox"/> Estudios superiores incompletos	
<input type="checkbox"/> Estudios superiores universitarios	<input type="checkbox"/> Estudios superiores universitarios	
<b>¿Cómo describe su salud en los últimos años?</b>		
Padre	Madre	
Excelente	Excelente	
Buena	Buena	
Regular	Regular	
Mala	Mala	
<b>¿Se considera una persona que participa en el movimiento de defensa del medio ambiente?</b>		
Padre	Si	No
	Madre	Si No
<b>¿Con qué frecuencia lee los periódicos?</b>	Padre	Madre
Diariamente más de 30 minutos		
Diariamente, menos de 30 minutos		
Ocasionalmente		
Raras veces		
Nunca		
<b>¿Con qué frecuencia lee libros?</b>	Padre	Madre
Diariamente más de 30 minutos		
Diariamente, menos de 30 minutos		
Ocasionalmente		
Raras veces		
Nunca		
<b>¿Con qué frecuencia ve la televisión?</b>	Padre	Madre
Diariamente más de 60 minutos		
Diariamente, menos de 60 minutos		
Ocasionalmente		
Raras veces		
<b>¿Con qué frecuencia ve noticias, programas científicos, programas de salud en TV?</b>	Padre	Madre
Diariamente más de 30 minutos		
Diariamente, menos de 30 minutos		
Ocasionalmente		
Raras veces		
Nunca		

(Esta pregunta se realiza a todos los miembros que viven en la casa y son mayores de 18 años)

<b>Integración sociocultural</b>	<b>Padre</b>	<b>Madre</b>	<b>Edad Sexo: parentesco</b>	<b>Edad Sexo: parentesco</b>
¿Pertenece a alguna asociación (de vecinos, cultural, deportiva...) en su localidad? Si es que sí, ¿Cuál?				
¿Pertenece a alguna asociación de niños con cáncer?				
¿Se considera un miembro activo de su comunidad?				
<b>¿Qué opina del estudio Medio Ambiente y Cáncer?</b>				

<b>¿Le gustaría participar y colaborar más directamente en la planificación y desarrollo del estudio?</b>		
SI	NO	NS/NC
<b>¿Tiene algún tipo de cobertura de salud privada o semiprivada?</b>		
SI	NO	NS/NC
<b>¿Aproximadamente, desde cuándo tiene seguro médico privado?</b>		
SI	NO	NS/NC
<b>¿Qué tipo de seguro médico tiene?</b>		
<input type="checkbox"/> ASISA	<input type="checkbox"/> Otros (especificar)	
<input type="checkbox"/> ADESLAS		
<input type="checkbox"/> ISFAS		
<input type="checkbox"/> SANITAS		
<input type="checkbox"/> NS/NC		
<b>¿En cuánto calcula el valor de su vivienda?</b>		
1. < 45 000 euros	2. 45-60 000 euros	3. 60-90 000 euros
4. 90-120 000 euros	5. 120-180 000 euros	6. > 180 000 euros
		9. Ns/Nc
<b>Si vive en régimen de alquiler, ¿cuánto paga al mes?:</b>		
	1. < 125 euros/mes	
	2. 125-300 euros/mes	
	3. 300-450 euros/mes	
	4. 450-600 euros/mes	
	5. 600-900 euros/mes	
	6. > 900 euros/mes	
<b>¿Alguna vez ha experimentado problemas de salud relacionados con su casa?</b>		
<input type="checkbox"/> Si		
<input type="checkbox"/> No		
<input type="checkbox"/> No sabe/No contesta		
<b>¿Cuál de las siguientes categorías describe mejor su ingreso NETO anual familiar?</b>		
1 < 800 euros/mes	4 2000-2500 euros/mes	
2 800-1500 euros/mes	5 2500-3500 euros/mes	
3 1500-2000 euros/mes	6 > 3500 euros/mes	

## CUESTIONARIO EXPOSICIÓN LABORAL PADRE

**3. En relación con su trabajo actual y/o trabajos anteriores realizados en su historia laboral, podría indicarnos.**

**Periodo de contrato:** Tiempo trabajado en la empresa (fecha de entrada, fecha de salida)

**Actividad de la empresa:** ¿A qué se dedica la empresa?

**Puesto de trabajo:** ¿Qué puesto ocupa el trabajador en la empresa?

**Tareas:** ¿Qué tipo de tareas desempeña el trabajador en su trabajo?

**TABLA DE HISTORIA LABORAL      AÑO DE NACIMIENTO:**

Periodo de contrato	Actividad de la empresa	Puesto de trabajo	Tareas
TRABAJO 1 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <span style="font-size: small;">Mes      Año</span>			
TRABAJO 2 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <span style="font-size: small;">Mes      Año</span>			
TRABAJO 3 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <span style="font-size: small;">Mes      Año</span>			
TRABAJO 4 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <span style="font-size: small;">Mes      Año</span>			
TRABAJO 5 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <span style="font-size: small;">Mes      Año</span>			
TRABAJO 6 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <span style="font-size: small;">Mes      Año</span>			
TRABAJO 7 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <span style="font-size: small;">Mes      Año</span>			
TRABAJO 8 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <span style="font-size: small;">Mes      Año</span>			
TRABAJO 9 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <span style="font-size: small;">Mes      Año</span>			
TRABAJO 10 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <span style="font-size: small;">Mes      Año</span>			
TRABAJO 11 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <span style="font-size: small;">Mes      Año</span>			

## CUESTIONARIO EXPOSICIÓN LABORAL MADRE

**3. En relación con su trabajo actual y/o trabajos anteriores realizados en su historia laboral, podría indicarnos.**

**Periodo de contrato:** Tiempo trabajado en la empresa (fecha de entrada, fecha de salida)

**Actividad de la empresa:** ¿A qué se dedica la empresa?

**Puesto de trabajo:** ¿Qué puesto ocupa el trabajador en la empresa?

**Tareas:** ¿Qué tipo de tareas desempeña el trabajador en su trabajo?

**TABLA DE HISTORIA LABORAL**

**AÑO DE NACIMIENTO:**

Periodo de contrato	Actividad de la empresa	Puesto de trabajo	Tareas
TRABAJO 1 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <small>Mes Año</small>			
TRABAJO 2 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <small>Mes Año</small>			
TRABAJO 3 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <small>Mes Año</small>			
TRABAJO 4 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <small>Mes Año</small>			
TRABAJO 5 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <small>Mes Año</small>			
TRABAJO 6 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <small>Mes Año</small>			
TRABAJO 7 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <small>Mes Año</small>			
TRABAJO 8 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <small>Mes Año</small>			
TRABAJO 9 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <small>Mes Año</small>			
TRABAJO 10 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <small>Mes Año</small>			
TRABAJO 11 Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... <small>Mes Año</small>			

**¿TRABAJÓ DURANTE EL EMBARAZO?: Si No Rodee de rojo el trabajo.**

**FUR..... FN.....**

## CUESTIONARIO EXPOSICIÓN LABORAL. MEDIO AMBIENTE Y CÁNCER

TRABAJO (NÚMERO DE ORDEN EN LA TABLA DE HISTORIA LABORAL):			
<b>17. En su trabajo, ¿utiliza/ha utilizado o está/ha estado expuesta a alguno de los siguientes productos químicos?</b>	1 Si 2 No 9 Ns/Nc	<i>Si contesta que Sí especificar la naturaleza y frecuencia de la exposición</i>	17 _
<b>a. Disolventes/colas/pegamentos</b> <i>[ejemplos: pinturas, limpieza o desengrasado de piezas, fabricación calzada, industria plástico o caucho, industria madera, industria cosmética o farmacéutica, limpieza en seco, laboratorios]</i>	1 Si 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	17a _  17a1 _ _  17a2 _
<b>b. Benceno</b> <i>[ejemplos: tratamiento petróleo, industria química, laboratorios, desengrasado piezas metálicas, aerografía, gasolineras]</i>	1 Si 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	17b _  17b1 _ _  17b2 _
<b>c. Plomo</b> <i>[ejemplos: fundición de plomo, fabricación perdigones, pinturas, esmaltes para cerámica, industria automóvil, tratamiento de chatarra, fabricación baterías, soldadura]</i>	1 Si 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	17c _  17c1 _ _  17c2 _
<b>d. Níquel</b> <i>[ejemplos: refinarias y tratamiento del níquel, metalurgia, industria química, procesos de niquelado]</i>	1 Si 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	17d _  17d1 _ _  17d2 _
<b>e. Mercurio</b> <i>[ejemplos: sanitarios, tratamientos minerales de plata y oro, amalgamas, fabricación válvulas de radio, fabricación baterías, curtido y tratamiento pieles, taxidermia, fotografía, fabricación fieltros]</i>	1 Si 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	17e _  17e1 _ _  17e2 _
<b>f. Cadmio</b> <i>[ejemplos: soldadura, industria automóvil, pinturas, industria cuero, industria vidrio, tintas de imprenta]</i>	1 Si 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	17f _  17f1 _ _  17f2 _
<b>g. Arsénico</b> <i>[ejemplos: refinado del plomo, del oro, del cobre, del zinc y del estaño, industria vidrio, fabricación de plaguicidas]</i>	1 Si 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	17g _  17g1 _ _  17g2 _
<b>h. Plaguicidas (insecticidas, herbicidas, etc.)</b> <i>[ejemplos: agricultura, jardinería, tratamientos sanitarios en edificios o espacios públicos]</i>	1 Si 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i>	17h _  17h1 _ _

		1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	17h2 _ _
<b>i. Formaldehído</b> [ejemplos: producción de formol y derivados, salas de disección, tareas de desinfección, laboratorios]	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	17i _ _  17i1 _ _ _  17i2 _ _
<b>j. Óxido nitroso</b> [ejemplos: sanitarios]	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	17j _ _  17j1 _ _ _  17j2 _ _
<b>k. Óxido de etileno</b> [ejemplos: sanitarios]	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	17k _ _  17k1 _ _ _  17k2 _ _
<b>l. Antineoplásicos</b> [ejemplos: sanitarios]	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	17l _ _  17l1 _ _ _  17l2 _ _
<b>18. ¿Alguna otra sustancia química?</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<b>Si contesta que Sí especificar la naturaleza y frecuencia de la exposición</b>	18 _ _
<b>Nombre sustancia</b> ..... .....		<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	18a _ _  18a1 _ _ _  18a2 _ _
<b>Nombre sustancia</b> ..... .....		<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	18b _ _  18b1 _ _ _  18b2 _ _
<b>Nombre sustancia</b> ..... .....		<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	18c _ _  18c1 _ _ _  18c2 _ _
<b>Nombre sustancia</b> ..... .....		<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	18d _ _  18d1 _ _ _  18d2 _ _
<b>Nombre sustancia</b> ..... .....		<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	18e _ _  18e1 _ _ _  18e2 _ _

<b>19. En su trabajo, ¿ha estado expuesta a alguna de las siguientes condiciones?</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Si contesta que Sí especificar la naturaleza y frecuencia de la exposición</i>	19 _ _
<b>a. Nivel de ruido muy elevado, que obliga a levantar la voz para comunicarse con otras personas</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	19a _ _ 19a1 _ _   _ _  19a2 _ _
<b>b. Herramientas manuales o máquinas que produzcan vibraciones</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	19b _ _ 19b1 _ _   _ _  19b2 _ _
<b>c. Temperaturas o humedad extremas (mucho calor o mucho frío)</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	19c _ _ 19c1 _ _   _ _  19c2 _ _
<b>d. Campos electromagnéticos o radiaciones no ionizantes</b> [ejemplos: pantallas de visualización de datos, teléfono móvil, microondas, telecomunicaciones, rayos ultravioleta, láser.]	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	19d _ _ 19d1 _ _   _ _  19d2 _ _
<b>e. Radiaciones ionizantes (rayos x, rayos <math>\alpha</math>, partículas <math>\beta</math>)</b> [ejemplos: servicios de radiología, centrales nucleares]	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc		19e _ _ 19e1 _ _   _ _  19e2 _ _
<b>f. Agentes infecciosos o contaminación biológica</b> [ejemplos: cuidado de personas enfermas, tratamiento de animales o sus productos derivados, mataderos]	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc		19f _ _ 19f1 _ _   _ _  19f2 _ _

<b>20. ¿Su trabajo tiene relación con alguno de los siguientes casos?</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Si contesta que Sí especificar la naturaleza y frecuencia de la exposición</i>	20 _ _
<b>a. Fundiciones de hierro y acero</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20a _ _ 20a1 _ _   _ _  20a2 _ _

<b>b. Producción de aluminio</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20b <sub>1</sub>   20b1   ..... ..... 20b2   ..
<b>c. Gasificación del carbón</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20c <sub>1</sub>   20c1   ..... ..... 20c2   ..
<b>d. Producción de coke</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20d <sub>1</sub>   20d1   ..... ..... 20d2   ..
<b>e. Industrias del caucho</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20e <sub>1</sub>   20e1   ..... ..... 20e2   ..
<b>f. Fabricación y reparación de zapatos</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20f <sub>1</sub>   20f1   ..... ..... 20f2   ..
<b>g. Fabricación de muebles y mobiliario</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20g <sub>1</sub>   20g1   ..... ..... 20g2   ..
<b>h. Fábrica de auramina</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20h <sub>1</sub>   20h1   ..... ..... 20h2   ..
<b>i. Exposición profesional a la pintura</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20i <sub>1</sub>   20i1   ..... ..... 20i2   ..
<b>j. Fábrica de magenta</b>	1 Sí 2 No	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... .....	20j <sub>1</sub>   20j1   ..... .....

	9	Ns/Nc	<i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20j2 _ _
<b>k. Exposición profesional a la lluvia ácida (sulfúrico)</b>	1	Sí	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... .....	20k _ _ 20k1 _ _   _ _
	2	No	..... .....	
	9	Ns/Nc	<i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20k2 _ _
<b>l. Mina de hematita (radón)</b>	1	Sí	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... .....	20l _ _ 20l1 _ _   _ _
	2	No	..... .....	
	9	Ns/Nc	<i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20l2 _ _
<b>m. Fábricas de isopropanol (fuertes ácidos)</b>	1	Sí	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... .....	20m _ _ 20m1 _ _   _ _
	2	No	..... .....	
	9	Ns/Nc	<i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20m2 _ _
<b>n. Refinerías de petróleo</b>	1	Sí	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... .....	20n _ _ 20n1 _ _   _ _
	2	No	..... .....	
	9	Ns/Nc	<i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20n2 _ _
<b>ñ. Exposición profesional como peluquero o barbero</b>	1	Sí	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... .....	20ñ _ _ 20ñ1 _ _   _ _
	2	No	..... .....	
	9	Ns/Nc	<i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20ñ2 _ _
<b>o. Fábricas de cristal y decoración de vidrio</b>	1	Sí	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... .....	20o _ _ 20o1 _ _   _ _
	2	No	..... .....	
	9	Ns/Nc	<i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20o2 _ _
<b>p. Emisiones diésel</b>	1	Sí	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... .....	20p _ _ 20p1 _ _   _ _
	2	No	..... .....	
	9	Ns/Nc	<i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20p2 _ _
<b>q. Aplicación profesional de insecticidas no arsenicales</b>	1	Sí	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... .....	20q _ _ 20q1 _ _   _ _
	2	No	..... .....	
	9	Ns/Nc	<i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20q2 _ _

<b>r. Exposición profesional a derivados alquitrán</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20r__ 20r1_  ..... ..... 20r2_ __
<b>s. Trabajo en la industria textil</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20s_ __ 20s1_  ..... ..... 20s2_ __
<b>t. Trabajo en limpieza en seco</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20t_ __ 20t1_  ..... ..... 20t2_ __
<b>u. Trabajo en una imprenta</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20u_ __ 20u1_  ..... ..... 20u2_ __
<b>v. Trabajo en carpintería y ebanistería</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20v_ __ 20v1_  ..... ..... 20v2_ __
<b>w. Humos de soldadura</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20w_ __ 20w1_  ..... ..... 20w2_ __
<b>x. Polibromados (retardantes de flama)</b>	1 Sí 2 No 9 Ns/Nc	<i>Especificar naturaleza de la exposición:</i> ..... ..... <i>Especificar frecuencia de la exposición:</i> 1 Ocasionalmente (< 2hr/jornada) 2 Con frecuencia (2-4 hr/jornada) 3 Con mucha frecuencia (> 4hr/jornada)	20x_ __ 20x1_  ..... ..... 20x2_ __

<p><i>Industrias, ocupaciones y exposiciones con riesgos carcinogénicos reconocidos.</i></p> <p><b>Agricultura, forestales y pesca</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trabajadores de viñedos en contacto con insecticidas arsenicales (derivados del arsénico)</li> <li>2. Pescadores (radiaciones ultravioleta)</li> </ol>		
<p><b>Minas y canteras</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Minas de hierro (<i>radón</i>)</li> <li>2. Minas asbesto (<i>asbesto</i>)</li> <li>3. Minas arsénico (<i>arsenicales</i>)</li> <li>4. Minas uranio (<i>radón</i>)</li> <li>5. Minas y fábricas de talco... (<i>talco, fibras asbestiforme</i>)</li> </ol>		
<p><b>Química</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trabajadores y usuarios de Bis(chloromethyl) ether/BCME y chloromethyl-methy/ether/CMME (<i>BCME, CMME</i>)</li> <li>2. Producción de cloruro de vinilo (<i>monómeros de cloruro polivinilo</i>)</li> <li>3. Fábrica de alcohol isopropilo (no identificado)</li> <li>4. Pigmentos cromados (cromo VI)</li> <li>5. Fábricas y usuarios de tintes (Benzidene, 2-naphthylamine, 4-aminobiphenyl)</li> <li>6. Fábricas de auramina (y otras aminas aromáticas)</li> <li>7. Producción del p-chloro-o-toluidine (p-chloro-o-toluidine y sus sales de ácidos fuertes)</li> </ol>		
<p><b>Cuero</b></p> <p>Fabricación de botas, zapatos... (<i>polvo del cuero, benceno</i>)</p>		
<p><b>Madera y derivados</b></p> <p>Fabricantes de muebles y armarios (<i>polvo de la madera</i>)</p>		
<p><b>Producción de insecticidas y herbicidas</b></p> <p>Producción y envasado de pesticidas arsenicales (<i>arsenicales</i>)</p>		
<p><b>Industria del caucho</b></p> <p>Fábrica de caucho, fábricas de látex sintético, molineros-mezcladores, almacenes y tratamiento de neumáticos, fábricas de cable, películas de caucho... (<i>benceno y aminas aromáticas</i>)</p>		
<p><b>Industria derivada del asbesto</b></p> <p>Cañerías, chapas, cubiertas, máscara, textiles, uralita, algunos cementos...(<i>asbesto</i>)</p>		
<p><b>Metales</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Producción aluminio (<i>HPA, alquitrán</i>)</li> <li>2. Fundiciones de cobre (<i>arsenicales</i>)</li> <li>3. Producción y baños de cromo (<i>cromo VI</i>)</li> <li>4. Fundición de acero y hierro (<i>no identificado</i>)</li> <li>5. Refinado de níquel (<i>compuestos de níquel</i>)</li> <li>6. Pickling operations (<i>lluvia ácida con sulfúrico</i>)</li> <li>7. Fábricas y refinado de cadmio, baterías Ni-cad, fábricas de pigmentos de cadmio, galvanizados, fundiciones de zinc, PVC compounding (<i>cadmio y compuestos</i>)</li> <li>8. Fábricas de berilium y productos del berilio... (<i>berilio y derivados</i>)</li> </ol>		
<p><b>Astilleros, construcción naval, fábricas de equipamiento RR y vehículos de motor (asbesto)</b></p>		
<p><b>Gas</b></p> <p>Trabajadores de plantas de coke, trabajadores de gas, distribuidores domiciliarios de gas... (<i>coal cabonization, HPA, benzopirenos, 2-naphthylamine, aminas aromáticas</i>)</p>		
<p><b>Construcción (asbesto, HPA)</b></p> <p>Trabajadores del asfalto, techadores, aislamiento y cañerías...</p>		
<p><b>Otros</b></p> <p>Personal médico (<i>radiaciones ionizantes</i>)</p> <p>Pinturas industrial y automóvil (<i>solvente no identificado</i>)</p>		

<p><i>Industrias y exposiciones profesionales que asocian un incremento de riesgo, pero no presentan una evaluación de riesgo definitiva.</i></p> <p><b>Agricultura, forestales y pesca.</b> Granjeros, aplicación de herbicidas, insecticidas no arsenicales (<i>derivados halogenados y no arsenicales</i>)</p>		
<p><b>Minas y canteras</b> Minas plomo-zinc (<i>radón</i>), asbesto (<i>asbesto</i>), minas de metal (<i>cristales de sílica</i>), carbón (<i>polvo de carbón</i>)</p>		
<p><b>Industria alimentaria</b> Carniceros, pulmón de trabajadores mataderos (<i>virus, HAP</i>) Bebedores de cerveza (<i>consumición de alcohol</i>)</p>		
<p><b>Industria textil</b> Tejedores (<i>polvos de las fibras, yarns=estambres</i>) Tintorerías (<i>tintes</i>)</p>		
<p><b>Industria cuero</b> Peleteros y curtidores (<i>polvo de cuero, otros químicos y cromo</i>)</p>		
<p><b>Madera</b> 1. Madereros, aserraderos (<i>polvo de madera y polifenoles</i>) Trabajadores de la madera no especificados 2. Carpinteros y montadores (<i>polvo madera, solventes</i>) 3. Contrachapados en madera, tablas prensadas de madera...(formaldehído)</p>		
<p><b>Industria del papel</b> Molinos y pulpa de papel (<i>no identificados</i>)</p>		
<p><b>Imprenta</b> Trabajadores de rotograbado, sala de prensa, moldes...</p>		
<p><b>Producción química</b> 1,3-Butadiene production, Acrylonitrile production, Vinylidene chloride, Isopropyl alcohol manufacture (strong acid), Polychlorprene production, Dimethylsulphate production, Epichlorohydrin production, Ethylene oxide production, Ethylene dibromide prod., Formaldehyde production, Flame retardant and plasticizer use Benzoyl chloride production.</p>		
<p><b>Producción de herbicidas</b> Chlorophenoxy herbicide</p>		
<p><b>Petróleo</b> Refinerías de petróleo (<i>benceno, aceites minerales no tratados o parcialmente tratados, HPA</i>)</p>		
<p><b>Caucho</b> Producción de caucho butadieno-estireno, manufacturación de caucho (<i>Benzene, MOCA (4,4'-methylene-bis-2-chloroaniline), 1-3 butadieno</i>)</p>		
<p><b>Cerámica, cristal y ladrillo (sílica cristales)</b> Cerámica y alfarería</p>		
<p><b>Asbestos</b> Aislamiento</p>		
<p><b>Metales</b> Fábricas de plomo y zinc, producción de cadmio, cadmium alloy production, electroplating, brazing &amp; PVC compounding Iron y acerías</p>		
<p><b>Construcción naval</b> Shipyard, dockyard workers</p>		
<p><b>Fábricas de vehículos de motor</b> (humos de soldaduras y motores, HPA) Mecánicos y soldadores</p>		

<b>Electricidad</b> (PCBs y EMF baja frecuencia) Generación, producción, distribución y reparación.		
<b>Construcción</b> Cubiertas y cañerías, aislamiento, techados, trabajadores del asfalto...		
<b>Transporte</b> (emisiones diesel) Obreros RR, camioneros, conductores de excavadoras, autobuses, estaciones de servicio		
<b>Otro</b> Gasolineras ( <i>benceno</i> ) Trabajadores de la salud, embalsamadores ( <i>formaldehído</i> ) Peluqueros ( <i>tintes y amins aromáticas</i> ) Laboratorios químicos Trabajadores de radium dial ( <i>radón</i> )		

## B. HISTORIA REPRODUCTIVA

### RP. HISTORIA OBSTÉTRICA PREVIA

RP1. ¿Cuántos embarazos en total, a parte del actual, ha tenido Ud.? |\_|\_|

RP1 |\_|\_|

Formula obstétrica: A ( ) P ( ) C ( )

Edad de la madre en el embarazo del paciente:

FUR:                      FP:

***A continuación, le voy a hacer unas preguntas relacionadas con sus embarazos y partos anteriores***

RE. HISTORIA EMBARAZOS ANTERIORES										
N.º	RE.1 Aborto 1) Espontáneo 2) Inducido	RE.2 Fecha de nacimiento o término del embarazo. (Día Mes Año)	RE.3 Recién nacido 1) Vivo 2) Muerto	RE.4. Duración embarazo (semanas)	RE.5 Peso en gramos del recién nacido	RE.6 Sexo 1) Niño 2) Niña 9) Ns/Nc	RE.7 Tipo de parto 1) Vaginal 2) Cesárea 3) Fórceps 4) Ventosa	RE.8 Semanas de lactancia exclusiva	RE.9 Malformación en el bebé 1) Si 2) No	RE.10 ¿Vive en la actualidad? 1) Si 2) No
1	RE1.1	RE2.1	RE3.1	RE4.1	RE5.1	RE6.1	RE7.1	RE8.1	RE9.1	RE10.1
2	RE1.2	RE2.2	RE3.2	RE4.2	RE5.2	RE6.2	RE7.2	RE8.2	RE9.2	RE10.2
3	RE1.3	RE2.3	RE3.3	RE4.3	RE5.3	RE6.3	RE7.3	RE8.3	RE9.3	RE10.3
4	RE1.4	RE2.4	RE3.4	RE4.4	RE5.4	RE6.4	RE7.4	RE8.4	RE9.4	RE10.4
5	RE1.5	RE2.5	RE3.5	RE4.5	RE5.5	RE6.5	RE7.5	RE8.5	RE9.5	RE10.5
6	RE1.6	RE2.6	RE3.6	RE4.6	RE5.6	RE6.6	RE7.6	RE8.6	RE9.6	RE10.6
7	RE1.7	RE2.7	RE3.7	RE4.7	RE5.7	RE6.7	RE7.7	RE8.7	RE9.7	RE10.7
8	RE1.8	RE2.8	RE3.8	RE4.8	RE5.8	RE6.8	RE7.8	RE8.8	RE9.8	RE10.8
9	RE1.9	RE2.9	RE3.9	RE4.9	RE5.9	RE6.9	RE7.9	RE8.9	RE9.9	RE10.9
10	RE1.0	RE2.0	RE3.0	RE4.0	RE5.0	RE6.0	RE7.0	RE8.0	RE9.0	RE10.0

RE11. Si ha contestado "Sí" en alguna malformación del niño/a, especificar el tipo de malformación  
 Tipo de Malformación.....

RE12. Si ha contestado que "No" vive en la actualidad, especificar  
 Edad (en días, meses o años) ..... Causa de la muerte.....  
 (USE HOJAS ADICIONALES SI ES NECESARIO)

**ACO. ANTICONCEPTIVOS**

ACO1. ¿Antes de este embarazo ha utilizado usted algún método anticonceptivo?

- 1 Sí
- 2 No

**SI LA RESPUESTA ES NO PASAR A LA PREGUNTA SIGUIENTE**

ACO1  ACO1A

ACO1a. ¿Me podría decir cuál? (el último utilizado)

	SÍ	NO	Ns/Nc
1. Dispositivo, DIU	1	2	9
2. Inyecciones	1	2	9
3. Anticonceptivos orales	1	2	9
4. Óvulos	1	2	9
5. Esponja con espermicida	1	2	9
6. Diafragma	1	2	9
7. Preservativo o condón	1	2	9
8. Retiro o coito interrumpido	1	2	9
9. Otros, especificar	1	2	9

ACO1a1   
 ACO1a2   
 ACO1a3   
 ACO1a4   
 ACO1a5   
 ACO1a6   
 ACO1a7   
 ACO1a8   
 ACO1a9

ACO1b. ¿Cuándo dejó de usar ese método anticonceptivo?

Fecha:

ACO1b

ACO1c. ¿Lo dejó de usar para quedarse embarazada?

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

ACO1c   
 ACO2

ACO2. ¿Ha utilizado alguna vez anticonceptivos orales, inyecciones o implantes?

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

ACO2a

ACO2a. ¿Durante cuánto tiempo los ha utilizado? (calcular el tiempo para cada periodo en los que los utilizó, si ha habido interrupciones, y después sumar el total de meses y años)

- 1 < 1 año
- 2 1-2 años
- 3 3-5 años
- 4 6-10 años
- 5 11-15 años
- 6 > 15 años
- 9 Ns/Nc

**EC. EMBARAZO DEL PACIENTE ENFERMO**

EC1. ¿Ha seguido algún tratamiento para conseguir el embarazo?

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

EC1

EC1.a Si es que sí: FIV ICSI Tratamiento hormonal

Especificar fármacos.....

EC1a

EC2. Cuando se quedó embarazada, ¿tenía intención de quedarse embarazada?

- 1 Sí
- 2 No
- 3 No se lo había planteado
- 9 Ns/Nc

EC2

EC3. ¿En qué fecha empezó a intentar quedar embarazada? (mes, año):

EC3



**MM2. ¿Le han realizado alguna tomografía computerizada (TC o TAC) en los últimos 10-15 años antes del nacimiento del paciente enfermo?**

1 Sí  
2 No  
9 Ns/Nc

**MM2a. ¿Le han realizado un TAC antes de los 18 años?**

1 Sí  
2 No  
9 Ns/Nc

**MM2b. ¿Cuántos TAC le han realizado a lo largo de su vida?, ¿cuándo, en qué parte del cuerpo y por qué?**

MM2

MM2a

MM2b

N.º TAC	Año	Parte del cuerpo	Motivo

**MM3. ¿Ha recibido alguna vez una transfusión?**

1 Sí  
2 No  
9 Ns/Nc

**MM3a. Motivo (de la última) .....** **MM3b. Fecha** |||||

**MM4. ¿Ha visitado al dentista durante este embarazo?**

1 Sí  
2 No  
9 Ns/Nc

**MM4a. Motivo.....** **MM4b. Fecha** |||||

**MM5. ¿Tiene empastes en la boca?**

1 Sí  
2 No  
9 Ns/Nc

**MM5a. Tipo 1:blanco, 2: metálico** **MM5b. Número** |

**MM6. ¿Le ha sido realizado algún empaste durante el embarazo?**

1 Sí  
2 No  
9 Ns/Nc

**MM6a. Indique la fecha** |||||

**MM7. ¿Le ha aplicado flúor el dentista durante el embarazo?**

1 Sí  
2 No  
9 Ns/Nc

**SI LA RESPUESTA ES No o Ns/Nc  
PASAR A LA PREGUNTA SIGUIENTE**

**MM7a. Indique la fecha** |||||

**Ecografía durante el embarazo**  
**N.º:**

MM3

MM3a

MM3b

MM4

MM4a

MM4b

MM5

MM5a  MM5b

MM6

MM6a

MM7

MM7a

**F. CONSUMO DE FÁRMACOS**

**F1. ¿Ha tomado alguna medicación (de forma esporádica o habitual) desde un mes antes de quedarse embarazada y durante el presente embarazo?**

NOTA: INCLUIR los tratamientos adquiridos en herboristerías y/o automedicación, así como pomadas tales como cremas de corticoides. NO INCLUIR suplementos vitamínicos o minerales. Sabemos que es difícil recordar cuando han pasado muchos años desde el nacimiento del niño, pero si ha traído usted su cartilla de embarazo, o a lo mejor si le pregunta a su médico, ...

Nombre del medicamento		Enfermedad		Indique el mes en que lo tomó						
				N.º mes antes	N.º de mes					
<i>Por ejemplo.</i> <i>Efferelgan</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>Dolor muscular</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<i>Médico</i>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

**V. VACUNAS**

**V1. ¿Ha recibido alguna vacuna durante el último año antes del embarazo y durante el presente embarazo?**

Tipo de Vacuna		Fecha de administración (mes/año)	
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

**C. COMPLICACIONES PRESENTADAS DESDE EL COMIENZO DEL EMBARAZO**

*Nota: En caso necesario añadir hojas suplementarias.*

<p><b>C1. ¿Ha presentado algún tipo de problema?</b></p> <p>a Fiebre  b Infección de orina  c Tensión arterial alta  d Pérdida de líquido o sangre por la vagina  e Contracciones  f Otras, especificar.....</p>	<p><b>C2. ¿Le han atendido en un Centro de Atención Primaria a causa de ese problema?</b></p> <p>a. Fecha:  b. ¿Cuál fue el diagnóstico y el tratamiento?  .....  .....</p>
<p><b>C1a. ¿Ha presentado algún tipo de problema?</b></p> <p>a Fiebre  b Infección de orina  c Tensión arterial alta  d Pérdida de líquido o sangre por la vagina  e Contracciones  f Otras, especificar.....</p>	<p><b>C2a. ¿Le han atendido en un Centro de Atención Primaria a causa de ese problema?</b></p> <p>a. Fecha:  b. ¿Cuál fue el diagnóstico y el tratamiento?  .....  .....</p>
<p><b>C1b. ¿Ha presentado algún tipo de problema?</b></p> <p>a Fiebre  b Infección de orina  c Tensión arterial alta  d Pérdida de líquido o sangre por la vagina  e Contracciones  f Otras, especificar.....</p>	<p><b>C2c. ¿Le han atendido en un Centro de Atención Primaria a causa de ese problema?</b></p> <p>a. Fecha:  b. ¿Cuál fue el diagnóstico y el tratamiento?  .....  .....</p>

### C. COMPLICACIONES PRESENTADAS DESDE EL COMIENZO DEL EMBARAZO

**Nota:** En caso necesario añadir hojas suplementarias.

<b>C1d. ¿Ha presentado algún tipo de problema?</b> a Fiebre b Infección de orina c Tensión arterial alta d Pérdida de líquido o sangre por la vagina e Contracciones f Otras, especificar.....	<b>C2d. ¿Le han atendido en un Centro de Atención Primaria a causa de ese problema?</b> a. Fecha: b. ¿Cuál fue el diagnóstico y el tratamiento? ..... .....
<b>C1e. ¿Ha presentado algún tipo de problema?</b> a Fiebre b Infección de orina c Tensión arterial alta d Pérdida de líquido o sangre por la vagina e Contracciones f Otras, especificar.....	<b>C2e. ¿Le han atendido en un Centro de Atención Primaria a causa de ese problema?</b> a. Fecha: b. ¿Cuál fue el diagnóstico y el tratamiento? ..... .....
<b>C1f. ¿Ha presentado algún tipo de problema?</b> a Fiebre b Infección de orina c Tensión arterial alta d Pérdida de líquido o sangre por la vagina e Contracciones f Otras, especificar.....	<b>C2f. ¿Le han atendido en un Centro de Atención Primaria a causa de ese problema?</b> a. Fecha: b. ¿Cuál fue el diagnóstico y el tratamiento? ..... .....

## HISTORIA RADIOLÓGICA DEL PADRE

**MP1. ¿Le han realizado radiografías (rayos X), contrastes, papilla, urografías... en los últimos 10-15 años antes del embarazo del paciente enfermo?**

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

**MP1a. ¿Le realizaron radiografías, contrastes, papilla, urografías... antes de los 18 años?**

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

**MP1b. ¿Cuántas radiografías, contrastes, papilla, urografías... le han realizado a lo largo de su vida?, ¿cuándo, en qué parte del cuerpo y por qué?**

MP1 1a

MP1b

N.º radiografías	Año	Parte del cuerpo	Motivo

**MP2. ¿Le han realizado alguna tomografía computerizada (TC o TAC) en los últimos 10-15 años (antes del embarazo del paciente enfermo)?**

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

**MP2b. ¿Le han realizado un TAC antes de los 18 años?**

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

**MP2a. ¿Cuántos TAC le han realizado a lo largo de su vida?, ¿cuándo, en qué parte del cuerpo y por qué?**

MP2

MP2b

N.º TAC	Año	Parte del cuerpo	Motivo

**MP3. ¿Ha recibido alguna vez una transfusión?**

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

**MP3a. Motivo (de la última).....MP3b.Fecha**

MP3

MP3a

MP3b

### COMENTARIOS DEL ENTREVISTADOR

Algún comentario sobre el estado de salud del padre. Enfermedades, tratamientos, trastornos.

## ANTECEDENTES DEL NIÑO CON CÁNCER.

La mayoría de estos datos podrá encontrarlos en la cartilla de nacimiento del niño/a y otros podrá encontrarlos en la cartilla de salud infantil. No dude en ponerse en contacto con nosotros: [ortega@pehsu.org](mailto:ortega@pehsu.org) , teléfono: 968369031-676534745

DATOS al NACIMIENTO			
Semanas de gestación			
Peso al nacer (g)			
Perímetro craneal (cm)			
Parto:	Inducido	Cesárea	Espontáneo
En caso de instrumentado utilizaron...	Ventosa	Fórceps	Palas
Anestesia	Epidural	Raquianestesia	General
Apgar:	Al minuto:	A los 5 minutos:	
Vitamina K	<input type="checkbox"/>	Si	
	<input type="checkbox"/>	No	

DATOS AL NACIMIENTO SOLO PARA LOS INGRESOS NEONATALES				
Motivo del ingreso				
¿Precisó intubación? En caso de que sí, ¿cuántos días?				
¿Precisó surfactante alveolar? ¿Precisó óxido nítrico?				
¿Cuántos días de parenteral?				
¿Necesitó cirugía?	Si	No		
En caso de que sí, ¿qué tipo?	Abdominal	Extracorpórea	Cerebral	Otro tipo
¿Cuántos días en la incubadora?				
Duración total del ingreso				
Diagnóstico al alta: enumerar los 6 más importantes				
Fármacos administrados durante el ingreso				
Radiografías realizadas:	Hoy por hoy los centros están implantado una forma de control para conocer las dosis recibidas por los niños en las unidades neonatales. En caso de no saber el número de técnicas realizadas, por favor indique el número de teléfono del hospital donde estuvo ingresado el niño/a, para ponernos nosotros en contacto con la unidad de radiología.			

**CUESTIONARIO DE LACTANCIA. (Rellenar hojas adjuntas sobre lactancia).**  
**CUESTIONARIO NUTRICIONAL.**

Antecedentes Patológicos		CALENDARIO VACUNAL	
		Tipo de vacuna	Fecha vacunación
<b>Al nacimiento</b>		<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _
<b>1 año</b>		<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _
		<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _
		<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _
		<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _
<b>2 años</b>		<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _
		<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _
<b>3 años</b>		<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _
		<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _
<b>4 años</b>		<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _
		<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _
<b>5 años</b>		<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _
		<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _
<b>6 años</b>		<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _
		<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _
<b>7 año</b>		<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _
		<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _

<b>8 años</b>		<input type="checkbox"/>					
<b>9 años</b>		<input type="checkbox"/>					
<b>10 años</b>		<input type="checkbox"/>					
<b>11 años</b>			<input type="checkbox"/>				
<b>12 años</b>		<input type="checkbox"/>					
<b>13 años</b>		<input type="checkbox"/>					
<b>14 años</b>		<input type="checkbox"/>					
<b>15 años</b>		<input type="checkbox"/>					
<b>Recordar los datos destacados en la literatura, como hepatitis y tipo, Epstein Barr, herpes, papilomavirus, inmunodeficiencias...</b>							



<b>B2. ¿Le han hecho algún TAC al niño antes de la aparición de la enfermedad?</b> 1 Sí 2 No 9 Ns/Nc		B2 <input type="checkbox"/>	
<b>B2.a ¿Cuántos TAC le han realizado?, ¿cuándo, en qué parte del cuerpo y por qué?</b>		B1a <input type="checkbox"/>	
Nº TAC	Año	Parte del cuerpo	Motivo

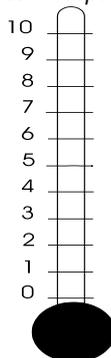
VARIOS		
¿Ha recibido alguna transfusión previa al diagnóstico?	1. Sí 2. No	
¿Le han aplicado flúor dental?	1. Sí 2. No	¿Cuántas veces? .....
¿Ha tomado flúor oral?	1. Sí 2. No	Marca y Cantidad.....
¿Ha recibido algún empaste?	1. Sí 2. No	Marca y Cantidad.....
¿Ecografías antes del diagnóstico?	1. Sí 2. No	Tipo.....

## GUARDERÍA

GUARDERÍA Nombre: .....		¿El niño fue a la guardería?: 1. SI 2. NO 9. NS/NC	
Edad de comienzo en meses: .....		Pública <input type="checkbox"/> Privada <input type="checkbox"/>	
¿Utilizan insecticidas o productos para ahuyentar mosquitos, cucarachas, hormigas, etc. en su guardería? 1. SI 2. NO 9. NS/NC			
¿Cuántas veces al año?: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> Ns/Nc		¿Quién fumiga? .....	
		¿Cuándo? .....	
<b>Por favor, intente contestar a las siguientes preguntas...</b>			
¿Conoce los productos que utilizan?		Si	No
En caso de que sí, ¿Cuáles?.....		Ns/Nc	
¿Le notifican las fechas de fumigación?		Si	No
¿Cuánto tiempo no lleva al niño/a a la guardería tras aplicar la fumigación (en horas)?.....		_ _ _ _	
¿Alguna de las siguientes plagas representa un peligro frecuente para su guardería? 1. Moscas 2. Garrapatas 3. Roedores (ratas y ratones) 4. Cucarachas 5. Otros. Enunciar 9. Ns/Nc			
<b>Pasemos ahora a hablar de los piojos de la cabeza y sus métodos de eliminación</b>			
¿Ha tenido piojos el niño en la cabeza? 1. SI 2. NO 9. NS/NC			
En caso de que sí, por favor podría decirnos la marca o el tipo de producto que utiliza para eliminarlos: ..... .....			
<b>CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA</b>			
¿La guardería está cerca de una calle con alto volumen de tráfico? 1. SI 2. NO 9. NS/NC			

¿Hasta qué punto le molesta la contaminación atmosférica del exterior de la guardería si deja la ventana abierta (nos referimos a gases, humos, polvo... procedente del tráfico, la industria, etc.)?

Molestia insoportable



Ninguna molestia

¿Alguna vez ha experimentado malestares físicos debido a los contaminantes del aire exterior (dificultad respiratoria, asma o dolores torácicos)? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

¿Está la guardería próxima a una zona con actividad agrícola (campos cultivados)? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

¿A qué distancia?

- 1 Lejos (> 200 metros)
- 2 Medio (100-200 m)
- 3 Cerca (50-100 m)
- 4 Muy cerca (< 50 m)

Tipos de fumigación en su entorno agrícola. Antes de contestar, por favor pregunte a los agricultores de la zona.

- 1.- Avioneta
- 2.- Fumigación tractores
- 3.- Fumigación personal

¿Cuántas pasadas por año? .....

¿Está la guardería cerca de una zona con alguna actividad industrial? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

¿Polígono o zona industrial? Indicar nombre.....

¿A qué distancia? |\_|\_|\_| metros

¿Otro tipo de actividad industrial? (garaje, taller, fábrica...) 1. SI 2. NO 9. NS/NC

Indicar tipo de actividad: .....

¿A qué distancia? |\_|\_|\_| metros

¿Junto a la guardería existe alguna actividad industrial? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

¿Cuál? .....

¿Tipo de ventilación y/o extracción ambiental utilizan?.....

¿Existe algún transformador o líneas de alta tensión cerca de la guardería? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

¿A qué distancia? |\_|\_|\_| metros

Proximidad de la guardería a Centrales Nucleares: Kms.

Proximidad de la guardería a Vertederos Municipales: Kms.

Proximidad de la guardería a Centrales Térmicas/Eléctricas: Kms.

Proximidad de la guardería Aeropuertos: Kms.

Proximidad de la guardería a Estaciones de Telefonía Móvil: Kms.

¿Está la guardería cerca de un Pararrayos? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

En caso de que sí, ¿es radiactivo? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

¿A qué distancia? |\_|\_|\_| metros

¿Está la guardería cerca de un Basurero o Vertedero? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

Distancia en kms: .....

En caso de que sí:

- Regulado
- No regulado

¿Está construida la guardería en una zona de avenidas o ramblas? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

<b>LIMPIEZA en la guardería</b>				
<b>35. ¿Utiliza alguno de los siguientes productos de limpieza en su guardería?</b>				
	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Ns/Nc</b>	
<b>o. Lejía</b>	1	2	9	35a _
<b>p. Amoniaco</b>	1	2	9	35b _
<b>q. Disolventes quitamanchas</b>	1	2	9	35c _
<b>r. Spray para limpiar muebles</b>	1	2	9	35d _
<b>s. Limpiacristales</b>	1	2	9	35e _
<b>t. Para alfombras, mantas o cortinas</b>	1	2	9	35f _
<b>u. Para la mopa del suelo</b>	1	2	9	35g _
<b>v. Para el horno</b>	1	2	9	35h _
<b>w. Ambientadores</b>	1	2	9	35i _
<b>x. Para planchar</b>	1	2	9	35j _
<b>y. Productos de limpieza perfumados</b>	1	2	9	35k _
<b>z. Productos líquidos multiusos para limpiar</b>	1	2	9	35l _
<b>aa. Naftalina u otros antipolillas</b>	1	2	9	35m _
<b>bb. Otros productos de limpieza</b> ¿Cuál?.....	1	2	9	35n _

<b>TABACO en la guardería</b>	
<b>44. ¿Son fumadores los cuidadores o profesores de su hijo/a?</b> 1. SI 2. NO 9. NS/NC	44 _
<b>44.a En caso de que sí, ¿Cuál de las siguientes formas describe mejor su consumo de tabaco?</b> 1 Fuma diariamente dentro de la guardería 2 Fuma pero solo en el patio 3 A veces fuma dentro de la guardería 4 Nunca fuma en su jornada de trabajo	44a _
<b>44.b Número de cigarrillos habituales que fuma en la su jornada de trabajo:</b>  _ _ _  cig/semana	44b _

<b>TRANSPORTE ESCOLAR:</b>	
<b>45. ¿Utiliza transporte escolar para ir a la guardería?</b> 1. SI 2. NO 9. NS/NC	45 _
<b>45.a En caso de que sí, ¿qué tipo de combustible utilizan?</b> 1 Diesel 2 Gasolina 3 Gas natural 4 Eléctricos 5 Mixtos 6 NS/NC	44a _
<b>45.b Edad del autobús:</b>  _ _ _  en años	44b _
<b>45.c El autobús permanece parado en las paradas:</b> 1. SI 2. NO 9. NS/NC	44c _
<b>45.d Cuantas horas pasa su niño/a en el autobús diariamente:</b>  _ _ _	44d _
<b>45.e Los conductores y/o acompañantes fuman:</b> 1. SI 2. NO 9. NS/NC	44e _
<b>45.f Los conductores y/o acompañantes fuman en el autobús:</b> 1. SI 2. NO 9. NS/NC	44f _

## TIPO DE CONSTRUCCIÓN

### La guardería está construida con...

	Si	No	Ns/Nc	Especificar
Granito				
Sobre zona rocosa				
Fibra de vidrio				
Amianto				
Parquet y madera				En caso de que sí, ¿con qué tratas la madera y cada cuánto tiempo (cuántas veces al año)?.....
¿Han realizado medidas de radón?				En caso de que sí, ¿en qué aulas y qué medidas obtuvieron?.....

Edad del edificio escolar.....

Tipo de aislamiento en el edificio escolar.....

Tipo de calefacción utilizada en la guardería:

- 1 Gas natural
- 2 Eléctricos
- 3 Mixtos
- 9 Ns/Nc

¿Han remodelado el aula o colegio de su hijo en los últimos 5 años? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

En caso de pintura de las aulas, ¿qué tipo de pintura utilizan?

- 1. Látex
- 2. Acrílica
- 3. Plástica
- 4. No lo sé, pero huele muchos días
- 5. No lo sé. pero apenas huele un 1 día

El alcantarillado fue instalado en el año.....

¿Emite olores el alcantarillado?

- Si, > de una vez al mes
- Si, < de una vez al mes
- No, nunca

### En las manualidades...

¿Se trabaja con pegamentos, colas y disolventes? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

Si es que sí, especificar el tipo.....

¿Cuántas horas a la semana?.....

### Agua en la guardería

<b>58. ¿Cuál es el origen principal del agua que bebe en su guardería? (indicar un solo origen, el que usted considere más frecuente)</b>	58   <input type="text"/>
1 Agua municipal	
2 Pozo privado	
3 Agua embotellada	
4 Otro origen (especificar) .....	
9 No sabe / No contesta	
<b>59. Las aguas fecales van:</b>	59   <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> a una fosa séptica	
<input type="checkbox"/> a la red de alcantarillado	
<input type="checkbox"/> a otro	

### Jardín de la guardería

<b>60. Si tiene jardín, que tipo de fertilizantes utilizan:</b>	60   <input type="text"/>
1 Nitratos	
2 Abono natural	
3 Compost	
4 Otro origen (especificar) .....	
9 No sabe / No contesta	
<b>60.a ¿Cuántas veces al año fumigan?.....</b>	60a   <input type="text"/>
<b>60.b ¿Quién lo hace?.....</b>	60b   <input type="text"/>
<b>60.c ¿Qué productos utilizan?.....</b>	60c   <input type="text"/>
<b>60.d ¿Qué medidas de protección toman para los niños?.....</b>	60d   <input type="text"/>

### ¿Conoce otros casos de cáncer en la guardería?

.....

.....

.....

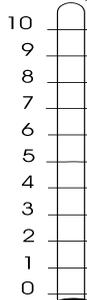
.....

## ESCUELA

ESCUELA Nombre: .....		Pública <input type="checkbox"/>		Privada <input type="checkbox"/>	
¿Utilizan insecticidas o productos para ahuyentar mosquitos, cucarachas, hormigas, etc. en su escuela?					1. SI
2. NO    9. NS/NC					
¿Cuántas veces al año?:		¿Quién fumiga? .....			
<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> Ns/Nc		¿Cuándo? .....			
<b>Por favor, intente contestar a las siguientes preguntas...</b>					
¿Conoce los productos que utilizan?		Si	No	Ns/Nc	
En caso de que sí, ¿Cuáles? .....					
¿Le notifican las fechas de fumigación?		Si	No	Ns/Nc	
¿Cuánto tiempo no lleva al niño/a a la escuela tras aplicar la fumigación (en horas)? .....		_ _ _ _			
¿Alguna de las siguientes plagas representa un peligro frecuente para su escuela? <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Moscas</li> <li>2. Garrapatas</li> <li>3. Roedores (ratas y ratones)</li> <li>4. Cucarachas</li> <li>5. Otros. Enunciar.....</li> <li>9. Ns/Nc</li> </ol>					
<b><i>Pasemos ahora a hablar de los piojos de la cabeza y sus métodos de eliminación</i></b>					
¿Ha tenido piojos el niño en la cabeza?    1. SI    2. NO    9. NS/NC					
En caso de que sí, por favor indique la marca o el tipo de producto que utiliza para eliminarlos					
.....					
.....					
<b>CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA</b>					
¿La escuela está cerca de una calle con alto volumen de tráfico?    1. SI    2. NO    9. NS/NC					

¿Hasta qué punto le molesta la contaminación atmosférica del exterior de la escuela si deja la ventana abierta (nos referimos a gases, humos, polvo... procedente del tráfico, la industria, etc.)?

Molestia insoportable



Ninguna molestia

¿Alguna vez ha experimentado malestares físicos debido a los contaminantes del aire exterior (dificultad respiratoria, asma o dolores torácicos)? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

¿Está la escuela próxima a una zona con actividad agrícola (campos cultivados)? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

¿A qué distancia?

- 1 Lejos (> 200 metros)
- 2 Medio (100-200 m)
- 3 Cerca (50-100 m)
- 4 Muy cerca (< 50 m)

Tipos de fumigación en su entorno agrícola. Antes de contestar, por favor pregunte a los agricultores de la zona:

- 1.- Avioneta
- 2.- Fumigación tractores
- 3.- Fumigación personal

¿Cuántas pasadas por año? .....

¿Está la escuela cerca de una zona con alguna actividad industrial? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

¿Polígono o zona industrial? Indicar nombre.....

¿A qué distancia? |\_|\_|\_| metros

¿Otro tipo de actividad industrial? (garaje, taller, fábrica...) 1. SI 2. NO 9. NS/NC

Indicar tipo de actividad: .....

¿A qué distancia? |\_|\_|\_| metros

¿Junto a la escuela existe alguna actividad industrial? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

¿Cuál? .....

¿Tipo de ventilación y/o extracción ambiental utilizan?.....

¿Existe algún transformador o líneas de alta tensión cerca de la escuela? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

¿A qué distancia? |\_|\_|\_| metros

Proximidad de la escuela a Centrales Nucleares: Kms.

Proximidad de la escuela a Vertederos Municipales: Kms.

Proximidad de la escuela a Centrales Térmicas/Eléctricas: Kms.

Proximidad de la escuela Aeropuertos: Kms.

Proximidad de la escuela a Estaciones de Telefonía Móvil: Kms.

¿Está la escuela cerca de un Pararrayos? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

En caso de que sí, ¿es radiactivo? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

¿A qué distancia? |\_|\_|\_| metros

¿Está la escuela cerca de un Basurero o Vertedero? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

Distancia en kms: .....

En caso de que sí:

- Regulado
- No regulado

¿Está construida la escuela en una zona de avenidas o ramblas? 1. SI 2. NO 9. NS/NC

LIMPIEZA en la escuela				
35. ¿Utiliza alguno de los siguientes productos de limpieza en su escuela?				
	Sí	No	Ns/Nc	
cc. Lejía	1	2	9	35a _
dd. Amoniaco	1	2	9	35b _
ee. Disolventes quitamanchas	1	2	9	35c _
ff. Spray para limpiar muebles	1	2	9	35d _
gg. Limpiacristales	1	2	9	35e _
hh. Para alfombras, mantas o cortinas	1	2	9	35f _
ii. Para la mopa del suelo	1	2	9	35g _
jj. Para el horno	1	2	9	35h _
kk. Ambientadores	1	2	9	35i _
ll. Para planchar	1	2	9	35j _
mm. Productos de limpieza perfumados	1	2	9	35k _
nn. Productos líquidos multiusos para limpiar	1	2	9	35l _
oo. Naftalina u otros antipolillas	1	2	9	35m _
pp. Otros productos de limpieza ¿Cuál?.....	1	2	9	35n _

TABACO en la escuela	
44. ¿Son fumadores los cuidadores o profesores de su hijo/a? 1. SI 2. NO 9. NS/NC	44 _
44.a En caso de que sí, ¿Cuál de las siguientes formas describe mejor su consumo de tabaco? 1 Fuma diariamente dentro de la escuela 2 Fuma pero solo en el patio 3 A veces fuma dentro de la escuela 4 Nunca fuma en su jornada de trabajo	44a _
44.b Número de cigarrillos habituales que fuma en la su jornada de trabajo:  _ _ _  cig/semana	44b _

TRANSPORTE ESCOLAR:	
45. ¿Utiliza transporte escolar para ir a la escuela? 1. SI 2. NO 9. NS/NC	45 _
45.a En caso de que sí, ¿qué tipo de combustible utilizan? 7 Diesel 8 Gasolina 9 Gas natural 10 Eléctricos 11 Mixtos 12 NS/NC	44a _
45.b Edad del autobús:  _ _ _  en años	44b _
45.c El autobús permanece parado en las paradas: 1. SI 2. NO 9. NS/NC	44c _
45.d Cuantas horas pasa su niño/a en el autobús diariamente:  _ _ _	44d _
45.e Los conductores y/o acompañantes fuman: 1. SI 2. NO 9. NS/NC	44e _
45.f Los conductores y/o acompañantes fuman en el autobús: 1. SI 2. NO 9. NS/NC	44f _

TIPO DE CONSTRUCCIÓN				
La escuela está construida con...				
	Si	No	Ns/Nc	Especificar
Granito				
Sobre zona rocosa				

Fibra de vidrio				
Amianto				
Parquet y madera				En caso de que sí, ¿con qué trató la madera y cada cuánto tiempo (cuántas veces al año)?..... .....
¿Han realizado medidas de radón?				En caso de que sí, ¿en qué aulas y qué medidas obtuvieron?..... .....
<p>Edad del edificio escolar.....</p> <p>Tipo de aislamiento en el edificio escolar.....</p> <p>Tipo de calefacción utilizada en la escuela:</p> <p>4 Gas natural</p> <p>5 Eléctricos</p> <p>6 Mixtos</p> <p>9 Ns/Nc</p> <p>¿Han remodelado el aula o colegio de su hijo en los últimos 5 años? 1. SI 2. NO 9. NS/NC</p> <p>En caso de pintura de las aulas, ¿qué tipo de pintura utilizan?</p> <p>6. Latex</p> <p>7. Acrílica</p> <p>8. Plástica</p> <p>9. No lo sé, pero huele muchos días</p> <p>10. No lo sé. pero apenas huele un 1 día</p> <p>El alcantarillado fue instalado en el año.....</p> <p>¿Emite olores el alcantarillado?</p> <p><input type="checkbox"/> Si, &gt; de una vez al mes</p> <p><input type="checkbox"/> Si, &lt; de una vez al mes</p> <p><input type="checkbox"/> No, nunca</p>				

<b>En las manualidades...</b>	
¿Se trabaja con pegamentos, colas y disolventes? 1. SI 2. NO 9. NS/NC	
Si es que sí, especificar el tipo.....	
¿Cuántas horas a la semana?.....	

<b>Agua en la escuela</b>	
<p>58. ¿Cuál es el origen principal del agua que bebe en su escuela? (indicar un solo origen, el que usted considere más frecuente)</p> <p>1 Agua municipal</p> <p>2 Pozo privado</p> <p>3 Agua embotellada</p> <p>4 Otro origen (especificar) .....</p> <p>9 No sabe / No contesta</p> <p>59. Las aguas fecales van:</p> <p><input type="checkbox"/> A una fosa séptica</p> <p><input type="checkbox"/> A la red de alcantarillado</p> <p><input type="checkbox"/> A otro</p>	<p>58 _ </p> <p>59 _ </p>

<b>Jardín de la escuela</b>	
<b>60. Si tiene jardín, que tipo de fertilizantes utilizan:</b>	60   <input type="checkbox"/>
1    Nitratos	
2    Abono natural	
3    Compost	
4    Otro origen (especificar) .....	
9    No sabe / No contesta	
<b>60.a ¿Cuántas veces al año fumigan?.....</b>	60a   <input type="checkbox"/>
<b>60.b ¿Quién lo hace?.....</b>	60b   <input type="checkbox"/>
<b>60.c ¿Qué productos utilizan?.....</b>	60c   <input type="checkbox"/>
<b>60.d ¿Qué medidas de protección toman para los niños?.....</b>	60d   <input type="checkbox"/>

**¿Conoce otros casos de cáncer en la escuela?**

.....

.....

.....

.....

## CUESTIONARIO FRECUENCIA ALIMENTARIA NIÑO

IDNUM NIÑO:

Edad niño:

Estimada Sra., esta parte de la encuesta es para conocer la dieta que ha seguido su hijo/a a lo largo de todo el año PREVIO AL DIAGNÓSTICO. Con ello tratamos de averiguar el papel que puede jugar la dieta en relación al cáncer pediátrico. Sus respuestas serán muy útiles, y por ello, le agradecemos sinceramente que preste su máxima atención y colaboración. Cuando un alimento no se adapte plenamente a su consumo habitual, trate de aproximar su respuesta a las cantidades indicadas, con la ayuda de los ejemplos e indicaciones que se le den.

Para cada alimento, señalar cuántas veces como media ha tomado la cantidad que se indica durante el año PREVIO AL DIAGNÓSTICO. Debe tener en cuenta las veces que toma el alimento solo y cuando lo añade a otro alimento o plato. Por ejemplo, en el caso del huevo, considere cuando lo toma solo (Ej. frito o cocido) y cuando lo toma añadido o mezclado con otros platos. Si en este año ha venido comiendo una tortilla de 2 huevos cada 2 días, deberá marcar "1 por día". No debe considerar el huevo que va con los productos de bollería o dulces. Si no se especifica, los platos para carne, pescado, verdura, legumbres o frutas son de tamaño pequeño-mediano. Para alimentos que se consumen por temporadas (ej. frutas, helados), calcular el consumo medio para todo el año. Por ejemplo, si para un alimento como la sandía o el melón se comen 2 tajadas diarias durante todo el verano (3 meses), entonces el consumo medio al año de una tajada se marcaría en la casilla 4 "2-4 por sem".

I. LÁCTEOS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
1. Leche entera (1 vaso o taza, 200 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
2. Leche semi-desnatada (1 vaso, 200cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
3. Leche desnatada (1 vaso, 200cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
4. Leche condensada (1 cucharada, 10g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
5. Yogur entero (uno, 125 gramos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
6. Yogur desnatado (uno, 125 gramos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
7. Batidos de leche o bebidas lácteas tipo <i>Dan-up</i> (Una botellita pequeña, 100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
8. Petit suisse (uno, 50g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
9. Requesón, queso blanco o fresco (una porción o ración, 30g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
10. Queso curado, semicurado, o cremoso (un trozo, 25g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
11. Crema o nata montada (1 cucharada, 5g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
12. Natillas, flan, puding (uno, 125g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
13. Helados (1 cucurucho, vasito o bola, 50g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

II. HUEVOS, CARNES, PESCADOS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
14. Huevos de gallina (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
15. Pollo CON piel (1 plato mediano o pieza, 100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
16. Pollo SIN piel (1 plato mediano o pieza, 100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
17. Carne de ternera, cerdo, cordero como plato principal (1 plato mediano o pieza, 50g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
18. Hígado de ternera, cerdo, pollo (1 plato, ración o pieza mediana, 100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
19. Embutidos: jamón, salchichón, salami, mortadela, (1 ración de 25g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
20. Salchichas y similares (2 pequeñas o una mediana, 50g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
21. Patés, foie-gras (media ración, 25 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
22. Hamburguesa (una mediana, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
23. Tocino, beicon, panceta (1 tira o loncha, 25g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
24. Pescado frito o rebozado variado (1 plato mediano o ración, 50g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
25. Pescado hervido o plancha BLANCO: merluza, lenguado, dorada (1 ración, 100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

26. Pescado hervido o plancha AZUL: atún, emperador, bonito, boquerón, salmón (100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
27. Una lata pequeña de conserva de atún, bonito, sardina o caballa en aceite (50g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
28. Almejas, mejillones, berberechos (1 ración o lata pequeña, 50 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
29. Calamares, chipirones, sepia, choco, pulpo (1 ración pequeña, 50 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
30. Marisco: gambas, cangrejo, langostino, langosta (1 ración pequeña 50 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

III. VERDURAS, LEGUMBRES.	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
31. Espinacas o acelgas cocinadas (1 plato, 50g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
32. Col, coliflor, brócolis cocinadas (1 plato, 50g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
33. Lechuga, endibias, escarola (1 ración, 30g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
34. Tomate (uno pequeño, 60g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
35. Zanahoria (una pequeña, 35g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
36. Calabaza cocinada (ej plato de puré pequeño, 100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
37. Judías verdes cocinadas (1 plato pequeño, 50g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
38. Berenjenas, calabacín, pepino (uno mediano, 100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
39. Cebolla (una pequeña, 50g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
40. Legumbres: lentejas, garbanzos, judías pintas o blancas (1 plato, 100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

#### IV. FRUTAS ¿Cuántas piezas de fruta comía de media durante ese año al día?

- Menos de una al día
- 1 Al día
- 2 Al día
- 3 Al día
- 4 al día
- 5 o más al día

¡ATENCIÓN! Las frutas de temporada que por ejemplo coma 1 vez al día durante unos 3 meses equivaldrá a la casilla 2-4 veces por semana. Por ejemplo, si se come una tajada de sandía al día debería marcar 2-4 por semana (que es la media) y si se come 2 raciones al día equivaldría a 5-6 por semana.	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
41. Naranjas, mandarinas (Una, 100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
42. Zumo de naranja natural (un vaso pequeño, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
43. Plátano (uno, 80g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
44. Manzana, pera (una mediana, 100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
45. Melocotón, nectarina, albaricoque (uno mediano, 100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
46. Sandía, melón (1 tajada mediana, 100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
47. Uvas (un racimo mediano o plato de postre, 80g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
48. Fresas (plato pequeño, 3 unidades/100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
49. Cerezas, ciruelas, higos-brevas frescos (33g/ unidades pequeñas)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
50. Kiwi (una unidad/60g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
51. Fruta en almíbar: melocotón, piña, pera (2 mitades o rodajas, 100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
52. Aceitunas (un platito o tapa de unas 15 unidades pequeñas, 30g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
53. Frutos secos: almendras, cacahuetes, piñones, avellanas (1 platito o bolsita, 30g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

<b>V. PAN, CEREALES Y SIMILARES</b>	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
54. Pan blanco (Una pieza pequeña o 1 rodaja de pan de molde, 20 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
55. Pan integral (Pieza pequeña o 1 rodaja de pan de molde, 20g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
56. Cereales desayuno (30 g en seco)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
57. Patatas fritas (1 ración o plato, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
58. Patatas cocidas, asadas (1 patata mediana, 100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
59. Bolsa de patatas fritas (1 bolsa pequeña, 30g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
60. Bolsa de cortezas de maíz, conos y similares -chips, doritos- (1 bolsa pequeña, 30g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
61. Arroz cocinado (1 plato mediano, 50g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
62. Pastas: espaguetís, fideos, macarrones y similares (1 plato, 100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
63. Pizza (1 porción o ración, 200 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

<b>VI. BOLLERÍA Y DULCES</b>	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
64. Galletas tipo María (1 galleta, 10g/unidad)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
65. Galletas con chocolate (1 galleta doble, 20g/unidad)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
66. Magdalenas o bizcochos comerciales (uno mediano, 30g/unidad)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
67. Croissant, ensaimada, <b>donuts</b> u otra bollería comercial sin relleno (uno, 50g/unidad))	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
68. <b>Bollicao</b> u otra bollería comercial con relleno de crema o chocolate (uno, 100g/unidad)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
69. Bollería o repostería casera o panadería tradicional (una unidad mediana, 50g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
70. Pasteles, tarta (unidad o trozo mediano, 50g/unidad)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
71. Chocolate, bombones y similares (1 barra o 2 bombones, 50 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
72. Chocolate en polvo, <i>Cola-cao</i> y similares (1 cucharada colmada sopera, 10g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

<b>VII. ACEITES Y GRASAS</b>	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
73. Aceite de oliva añadido en la mesa a ensalada, pan y a platos (1 cucharada sopera, 10g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
74. Otros aceites vegetales (idem): girasol, maíz, soja (1 cucharada sopera, 10g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
75. Mantequilla añadida al pan o comida (1 cucharada o untada, 10g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
76. Margarina añadida al pan/comida (1 untada, 10g) <i>marca</i> _____	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

<b>VIII. BEBIDAS Y MISCELÁNEAS</b>	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
77. Refrescos normales de cola, naranja, limón (ej. <b>coca-cola</b> , <b>fanta</b> ) (Uno, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
78. Refrescos sin azúcar cola, naranja, limón (ej. <b>coca-cola o pepsi light</b> ) (Uno, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

79. Agua del grifo (1 vaso, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
80. Agua embotellada sin gas (1 vaso, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
81. Agua embotellada con gas (1 vaso, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
82. Zumo de frutas envasado (1 vaso o envase tipo brick pequeño, 200cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
83. Croquetas de pollo, jamón (una, 20g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
84. Croquetas, palitos o delicias de pescado fritos (una, 25g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
85. Mayonesa (1 cucharada, 20g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
86. Salsa de tomate (media taza, 50g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
87. Ketchup ó catchup (1 cucharada sopera, 20g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
88. Sal añadida a los platos en la mesa (1 pizca del salero o pellizco con dos dedos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
89. Caramelos y otras chucherías (una unidad, 10g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
90. Mermeladas, miel (1 cucharada, 20g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
91. Azúcar (ej. en la leche, postres, etc.) (1 cucharadita, 10g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
<b>¿Consume algún otro alimento al menos una vez a la semana?</b>									
-----	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
-----	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

**No olvidar marcar todas las casillas**

## SUPLEMENTOS Y OTROS HÁBITOS DIETÉTICOS

1. Durante los <u>2 últimos años</u> , ¿ha tomado suplementos de vitaminas o minerales?	Marca y presentación	Dosis semanal (unidad/sem)
a. Leche con vitamina A+D	① No ② Estacionalmente (3-6meses) ③ Regularmente	----- -
b. Leche rica en Calcio	① No ② Estacionalmente (3-6meses) ③ Regularmente	----- -
c. Preparados de Calcio	① No ② Estacionalmente (3-6meses) ③ Regularmente	----- -
d. Suplementos ricos en fibra	① No ② Estacionalmente (3-6meses) ③ Regularmente	----- -
e. Multivitaminas	① No ② Estacionalmente (3-6meses) ③ Regularmente	----- -

<p><b>2. ¿Ha seguido su hijo/a algún tipo de dieta en el último año?</b> (Si responde <b>NO</b> pasar a pregunta 4) ① No ② Sí ③ Ns/Nc</p> <p><b>3. ¿Podría indicar el motivo de seguir esta dieta? Puede marcar más de una respuesta</b> ① Para controlar su peso ② Por razones médicas ¿Cuál? -----</p> <p><b>4. ¿Con qué frecuencia come comidas fritas?</b> ① A diario. ② 5-6 veces por semana. ③ 2-4 veces por semana. ④ 1 vez por semana. ⑤ Menos de 1 vez por semana. ⑥ Ns/Nc</p> <p><b>5. ¿Cuándo come carne, cómo de hecha le gusta comerla?</b> ① No come carne (pasar a pregunta 9) ② Cruda ③ Poco hecha ④ Hecha ⑤ Muy hecha. ⑥ Ns/Nc</p> <p><b>6. ¿Cuándo come carne, qué hace Vd. con la grasa visible?</b> ① La quita toda. ② Quita la mayoría. ③ Quita un poco. ④ No quita nada. ⑤ Ns/Nc</p>	<p><b>7. ¿Cómo suele comer la carne</b> Nunca Mes Semana Día Ns/Nc</p> <p>a. A la plancha -----</p> <p>b. A la parrilla (grill) -----</p> <p>c. Asada (horno) -----</p> <p>d. Frita en aceite -----</p> <p>e. Guisada -----</p> <p><b>8. ¿Qué clase de grasa o aceite suele usar para:</b> Mantequilla Margarina Ac oliva AcO.virgen Maiz/Girasol Mezcla Aceites</p> <p><b>ALIÑAR</b> -----</p> <p><b>COCINAR</b> -----</p> <p><b>FREIR</b> -----</p> <p><b>9. ¿Ha acudido su hijo al comedor escolar en el último año?</b> ① Nunca ② &lt;1 vez/sem ③ 1-3 veces/sem ④ 4-5 veces/sem ⑤ Ns/Nc</p> <p><b>10. Habitualmente, cuántas veces a la semana...</b> ① Desayuna  ___  veces/sem ④ Merienda  ___  veces/sem ② Almuerzo  ___  veces/sem ⑤ Cena  ___  veces/sem ③ Come  ___  veces/sem ⑥ "Pica algo"  ___  veces/sem</p>
--	--

## ACTIVIDAD FÍSICA Y EJERCICIO DEL NIÑO/A (referida al último año)

<p>1. En los últimos 12 meses, ¿podría indicarme Vd. cuántas horas al día suele dormir su hijo/a, incluida la siesta?</p> <p>----- horas</p> <p>2. ¿Cuántos minutos de <u>siesta</u> suele dormir al día?</p> <p>----- min.</p> <p>3. ¿Cuántas horas ve su hijo/a la televisión a la semana? (ajustar al número entero más cercano)</p> <p>----- horas</p> <p>4. ¿Cuánto tiempo camina o hace bicicleta al día?</p> <p>① Casi nunca ② Menos de 20 minutos al día ③ 20-40 minutos al día ④ 40-60 minutos al día ⑤ Entre 1 y 1 hora y media al día ⑥ Más de 1 hora y media al día</p> <p>5. En su tiempo libre incluidas las actividades extraescolares deportivas, ¿cuánto tiempo dedica a hacer ejercicios o deportes?</p> <p>① Menos de 1/2 hora al día ② ½ a 1 hora / día ③ 1 hora / día ④ 2 horas / día ⑤ 3 horas / día ⑥ 4 o más horas / día</p>	<p>6. En su tiempo libre, ¿cuánto tiempo dedica a ver televisión, videos, juegos sedentarios, leer o a jugar con el ordenador?</p> <p>① Menos de 1 hora al día ② 1 hora / día ③ 2 horas / día ④ 3 horas / día ⑤ 4 horas / día ⑥ 5 horas / día ⑦ 6 o más horas / día</p> <p>7. Globalmente, considerando <u>toda</u> su actividad física (AF): ¿cómo considera Vd. a su hijo/a?</p> <p>① <b>Sedentario/a</b>: sentado casi siempre, sin práctica de AF o deportes, bajo cuidados. ② <b>Poco activo/a</b>: actividades sentadas, escasa AF o deportes ③ <b>Moderadamente activo/a</b>: poco tiempo sentado, ligera AF o deportes. ④ <b>Bastante activo/a</b>: casi siempre de pie, frecuente AF o deportes. ⑤ <b>Muy activo/a</b>: siempre de pie/moviéndose, intensa AF o deportes a diario) ⑥ No sabe / no contesta</p> <p>(Se asume una asistencia media de 5 a 6 horas/día al colegio)</p>
--	--

## CUESTIONARIO LACTANCIA

1. ¿Le dió algo de “pecho” a su hijo/a?  
1. Si 2. No 9. Ns/Nc
2. ¿Durante cuánto tiempo alimentó a su hijo con lactancia materna de forma exclusiva?  
\_\_\_\_\_ meses \_\_\_\_\_ días (p.ej. 4 meses 8 días, mínimo 1 día, si es posible. Si es entre 3 y 4 meses se ponen 3 meses y 15 días)
  - a. ¿Durante cuánto tiempo continuó amamantando a su hijo al pecho una vez introducidos otros alimentos?  
\_\_\_\_\_ meses \_\_\_\_\_ días (no contamos agua de bebida)
  - b. Podría recordar, ¿Qué medicamentos tomó mientras daba el pecho a su hijo?  
**NOTA: INCLUIR los tratamientos adquiridos en herboristerías y/o automedicación, así como pomadas tales como cremas de corticoides. INCLUIR suplementos vitamínicos o minerales.**

Nombre del medicamento	Motivo	Dosis diaria	Fecha		¿Quién se lo prescribió?
			Inicio	Fin	

3) Si ha tenido que cambiar de marcas de leche artificial.

Tipo /marca	Motivo	Mes y día de cambio

- 4) ¿Cuál es el origen principal del agua cuando preparaba los biberones de su hijo/a?
  - 1 Agua municipal (del grifo)
  - 2 Pozo privado
  - 3 Agua embotellada Especificar marca: .....
  - 4 Otro origen (especificar) .....
  - 9 No sabe
  - 4.a. Si el origen del agua que bebe es agua municipal ¿Utiliza algún tipo de filtro?  
1. Sí 2. No Indicar tipo: .....
  - 4.b. Esteriliza el agua: 1. Sí 2. No Método: .....
- 5) Una vez comenzó la complementaria, ¿Cuál es el origen principal del agua que utiliza para cocinar la comida de su niño/a? (indicar un sólo origen, el que usted considere más frecuente)
  - 1 Agua municipal (del grifo)
  - 2 Pozo privado
  - 3 Agua embotellada
  - 4 Otro origen (especificar) .....
  - 9 No sabe / No contesta
  - 5.a. Si el origen del agua que usa para cocinar es agua municipal ¿Utiliza algún tipo de filtro?  
1. Sí 2. No Indicar tipo: .....
- 6) Una vez comenzó la complementaria, ¿Cuál es el origen principal del agua de bebida de su niño/a? (indicar un sólo origen, el que usted considere más frecuente)
  - 1 Agua municipal (del grifo)
  - 2 Pozo privado
  - 3 Agua embotellada
  - 4 Otro origen (especificar) .....
  - 9 No sabe / No contesta
  - 6.a. Si el origen del agua que usa para cocinar es agua municipal ¿Utiliza algún tipo de filtro?  
1. Sí 2. No Indicar tipo: .....

## FRECUENCIA ALIMENTARIA DURANTE EL EMBARAZO 2012

### Programa de salud medioambiental en el cáncer pediátrico y medicina ambiental fetal

Estimado/a Sr/a, esta parte de la encuesta es para conocer la dieta que ha seguido durante el embarazo. Sus respuestas serán muy útiles, y por ello, le agradecemos sinceramente que preste su máxima atención y colaboración. Cuando un alimento no se adapte plenamente a su consumo habitual, trate de aproximar su respuesta a las cantidades indicadas, con la ayuda de los ejemplos e indicaciones que se le den.

Para cada alimento, señalar cuántas veces como media ha tomado la cantidad que se indica durante los tres últimos meses. Debe tener en cuenta las veces que toma el alimento solo y cuando lo añade a otro alimento o plato. Por ejemplo, en el caso del huevo, considere cuando lo toma solo (Ej. frito o cocido) y cuando lo toma añadido o mezclado con otros platos. Si en estos tres meses ha venido comiendo una tortilla de 2 huevos cada 2 días, deberá marcar "1 por día". No debe considerar el huevo que va con los productos de bollería o dulces.

Podría indicar su talla (cms): .....

¿Cuánto pesaba al inicio del embarazo (kg)? .....

¿Cuántos kilos ganó durante el embarazo aprox.?.....

<b>I. LÁCTEOS</b>	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
1. Leche entera (1 vaso o taza, 200 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
2. Leche semi-desnatada (1 vaso, 200cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
3. Leche desnatada (1 vaso, 200cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
4. Leche condensada (1 cucharada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
5. Nata o crema de leche (1 cucharada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
6. Yogur entero (uno, 125 gramos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
7. Yogur desnatado (uno, 125 gramos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
8. Requesón, queso blanco o fresco (una porción o ración, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
9. Queso curado, semicurado, o cremoso (un trozo, 50 gramos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
10. Natillas, flan, puding (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
11. Helados (1 cucurucho, vasito o bola)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

<b>II. HUEVOS, CARNES, PESCADOS</b>	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
12. Huevos de gallina (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
13. Pollo CON piel (1 plato mediano o pieza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
14. Pollo SIN piel (1 plato mediano o pieza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
15. Carne de ternera, cerdo, cordero como plato principal (1 plato mediano o pieza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
16. Carne de caza: conejo, codorniz, pato (1 plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
17. Hígado de ternera, cerdo, pollo (1 plato, ración o pieza mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
18. Visceras: callos, sesos, mollejas (1 ración, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
19. Embutidos: jamón, salchichón, salami, mortadela, (1 ración de unos 50 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
20. Salchichas y similares (una mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
21. Patés, foie-gras (media ración, 50 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
22. Hamburguesa (una mediana, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

23. Tocino, beicon, panceta (2 tiras o lonchas, 50 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
24. Pescado frito variado (1 plato mediano o ración)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
25. Pescado hervido o plancha BLANCO: merluza, lenguado, dorada (1 plato o ración)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
26. Pescado hervido o plancha AZUL: atún, emperador, bonito (plato o ración)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
27. Otros pescados azules: caballa, sardinas, boquerón/anchoas, salmón	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
28. Una lata pequeña de conserva de atún o bonito en aceite	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
29. Una lata pequeña de conserva de sardinas o caballa en aceite	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
30. Pescados en salazón y/o ahumados: anchoas, bacalao, salmón (media ración, 50g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
31. Almejas, mejillones, ostras (1 ración, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
32. Calamares, chipirones, sepia, choco, pulpo (1 ración o plato, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
33. Marisco: gambas, cangrejo, langostino, langosta (1 ración 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

<b>III. VERDURAS, LEGUMBRES.</b>	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
34. Espinacas o acelgas cocinadas (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
35. Col, coliflor, brócolis cocinadas, rábanos, nabos (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
36. Lechuga, endibias, escarola (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
36b. Remolacha, puerro (ración 20 gr)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
37. Tomate (uno mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
38. Cebolla (una mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
39. Zanahoria, calabaza (una o plato pequeño)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
40. Judías verdes cocinadas (1 plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
41. Berenjenas, calabacines, pepinos (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
42. Pimientos (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
43. Alcachofas (una ración o plato mediano, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
44. Espárragos (una ración o plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
45. Maíz hervido (plato o lata pequeña, 82 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
45b. habas secas (100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
45c. guisantes secos (100g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
46. Legumbres: lentejas, garbanzos, judías pintas o blancas (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

<b>IV. FRUTAS. Las frutas DE TEMPORADA, desplazar 2 casillas a la izquierda (si come 1 rodaja de melón al día poner 2-4 sem).</b>	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
47. Naranjas, mandarinas (Una)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
48. Zumo de naranja natural (un vaso pequeño, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
49. Plátano (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
50. Manzana, pera (una mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
51. Melocotón, nectarina, albaricoque (uno mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

52. Sandía, melón (1 tajada o cala, mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
53. Uvas (un racimo mediano o plato de postre)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
54. Prunas, ciruelas frescas/secas (una, 37 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
55. Kiwi (una unidad)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
56. Aceitunas (un platito o tapa de unas 15 unidades pequeñas)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
57. Frutos secos: almendras, cacahuetes, piñones (1 platito o bolsita, 30g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
57b. Frutos secos: avellanas (1 platito o bolsita, 30g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
57c. Frutos secos: pistachos (1 platito o bolsita, 30g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
57d. Frutos secos: higos secos (1 platito o bolsita, 30g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

<b>V. PAN, CEREALES Y SIMILARES</b>	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
58. Pan blanco (Una pieza pequeña o 3 rodajas de pan de molde, 60 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
59. Pan integral (Pieza pequeña o 3 rodajas de pan de molde)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
60. Cereales desayuno (30 g en seco)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
61. Patatas fritas (1 ración o plato, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
62. Patatas cocidas, asadas (1 patata mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
63. Bolsa de patatas fritas (1 bolsa pequeña, 25-30 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
64. Arroz cocinado (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
65. Pastas: espaguetis, fideos, macarrones y similares (1 plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
66. Pizza (1 porción o ración, 200 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
66b. Soja (ración de 20 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
<b>VI. ACEITES, GRASAS Y DULCES</b>	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
67. Aceite de oliva añadido en la mesa a ensalada, pan y a platos (1 cucharada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
68. Otros aceites vegetales (idem): girasol, maíz, soja (1 cucharada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
69. Margarina añadida al pan o la comida (1 cucharada o untada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
70. Mantequilla añadida al pan o la comida (1 cucharada o untada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
71. Galletas tipo María (1 galleta)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
72. Galletas con chocolate (1 galleta doble)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
73. Bollería: croissant, donut, magdalena, bizcocho, tarta o similar (uno o porción)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
74. Chocolate, bombones y similares (1 barrita o 2 bombones)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
75. Chocolate en polvo, cola-caó y similares (1 cucharada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

<b>VII. BEBIDAS Y MISCELÁNEAS</b>	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
76. Vino tinto (1 vaso, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
77. Vino blanco o rosado (1 vaso, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
78. Jerez, vinos secos, vermú (copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

79. Cerveza (una caña o botellín 1/5, 200 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
80. Licores (20-25°): de frutas (manzana), de crema (Catalana, Baileys) (1 copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
81. Brandy, ginebra, ron, whisky, vodka, aguardientes 40° (1 copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
82. Refrescos normales de cola, naranja, limón (ej. coca-cola, fanta) (Uno, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
83. Refrescos sin azúcar cola, naranja, limón (ej. coca-cola o pepsí <i>light</i> ) (Uno, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
84. Agua del grifo (1 vaso, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
85. Agua embotellada sin gas (1 vaso, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
86. Agua embotellada con gas (1 vaso, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
87. Zumo de frutas envasado (1 vaso o envase de 200cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
88. Café (1 taza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
89. Café descafeinado (1 taza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
90. Croquetas de pollo, jamón (una)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
91. Croquetas, palitos o delicias de pescado fritos (una)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
92. Mayonesa (1 cucharada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
93. Salsa de tomate (media taza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
94. Ketchup ó catchup (1 cucharada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
95. Sal añadida a los platos en la mesa (1 pizca del salero o pellizco con dos dedos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
96. Ajo (1 diente)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
97. Mermeladas, miel (1 cucharada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
98. Azúcar (ej. en el café, postres, etc.) (1 cucharadita)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
99. Cerveza sin alcohol (una caña o botellín 1/5, 200 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
100. Chupitos tapones de licores o bebidas espirituosas	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

**¿Consume algún otro alimento al menos una vez a la semana?**

	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

**No olvidar marcar todas las casillas**

### Consumo de suplementos vitamínicos o minerales por lo menos durante 2 años

	Marca y presentación	Dosis semanal (comp/sem)	Fecha inicio (mes/año)	¿Sigue tomándolo?	Si no, fecha de finalización
a. Sal yodada	-----	-----	---/-----	① Si ② No	---/-----
b. Leche con vit A+D	-----	-----	---/-----	① Si ② No	---/-----
c. Leche rica en Calcio	-----	-----	---/-----	① Si ② No	---/-----
d. Fibra/sup ricos en fibra	-----	-----	---/-----	① Si ② No	---/-----
e. Multivitaminas	-----	-----	---/-----	① Si ② No	---/-----
f. Ácido fólico	-----	-----	---/-----	① Si ② No	---/-----
g. Complejo A + E	-----	-----	---/-----	① Si ② No	---/-----

<b>h. Vitamina A</b>	-----	-----	---/---	① Si	② No	---/---
<b>i. Vitamina E</b>	-----	-----	---/---	① Si	② No	---/---
<b>j. Vitamina C</b>	-----	-----	---/---	① Si	② No	---/---
<b>k. Hierro</b>	-----	-----	---/---	① Si	② No	---/---
<b>l. Calcio</b>	-----	-----	---/---	① Si	② No	---/---
<b>m. Complejo B</b>	-----	-----	---/---	① Si	② No	---/---
<b>n. Zinc</b>	-----	-----	---/---	① Si	② No	---/---
<b>o. Otros Suplementos</b>	-----	-----	---/---	① Si	② No	---/---

**1. ¿Seguía usted algún tipo de dieta en el año previo al embarazo?**

(Si responde **NO** pasar a pregunta 3)

- ① No    ② Sí    ③ No sabe/No contesta

**2. ¿Podría indicar el motivo de seguir esta dieta? Puede marcar más de una respuesta**

- ① para controlar su peso  
 ② porque tiene colesterol  
 ③ porque tiene azúcar o diabetes  
 ④ porque tiene problemas de estómago  
 ⑤ porque tiene problemas de vesícula o hígado  
 ⑥ porque tiene problemas de tensión alta o de corazón  
 ⑦ porque tiene problemas de riñón  
 ⑧ porque tiene alergia a algunos alimentos  
 ⑨ porque tiene ácido úrico o gota  
 ⑩ porque es vegetariana  
 ⑪ Por otro motivo, ¿cuál? \_\_\_\_\_

**3. Desde su embarazo ¿cómo ha cambiado su ingesta para los siguientes grupos de alimentos, con respecto a la del año antes embarazo?**

	Eliminado Ns/Nc	↓	Igual
a. Lácteos y derivados	①	②	③
④	⑨		
b. Huevos	①	②	③
④	⑨		
c. Carne	①	②	③
④	⑨		
d. Pescado	①	②	③
④	⑨		
e. Verduras	①	②	③
④	⑨		
f. Legumbres	①	②	③
④	⑨		
g. Frutas	①	②	③
④	⑨		
h. Pan	①	②	③
④	⑨		
i. Aceite de oliva	①	②	③
④	⑨		
j. Mantequilla/margarina	①	②	③
④	⑨		
k. Azúcar/dulces	①	②	③
④	⑨		
l. Bebidas alcohólicas	①	②	③
④	⑨		

**4. ¿Con qué frecuencia come comidas fritas?**

- ① A diario.  
 ② 5-6 veces por semana.  
 ③ 2-4 veces por semana.  
 ④ 1 vez por semana.  
 ⑤ Menos de 1 vez por semana.    ⑨ Ns/Nc

**5. Cuándo come carne, ¿cómo de hecha le gusta comerla?**

- ① No como carne (pasar a pregunta 9)  
 ② Cruda  
 ③ Poco hecha  
 ④ Hecha  
 ⑤ Muy hecha.    ⑨ Ns/Nc

**6. ¿Qué hace Vd. con la grasa visible, cuando come carne?**

- ① La quita toda.  
 ② Quita la mayoría.  
 ③ Quita un poco.  
 ④ No quita nada.    ⑨ Ns/Nc

**7. ¿Cómo suele comer la carne durante el embarazo**

	N.º de veces al				Ns/Nc
	Nunca	Mes	Semana	Día	
a. A la plancha	___	___	___	___	___
b. A la parrilla (grill)	___	___	___	___	___
c. Asada (horno)	___	___	___	___	___
d. Frita en aceite	___	___	___	___	___
e. Guisada	___	___	___	___	___

**8. ¿Cómo de frecuente come lo tostado o quemado de la carne?**

- ① Nunca o menos de una vez al mes  
 ② Una vez al mes  
 ③ 2-3 veces al mes  
 ④ 1 vez a la semana  
 ⑤ 2 o más veces a la semana    ⑨ Ns/Nc

**9. ¿Cómo de frecuente come la parte tostada del pescado?**

- ① Nunca o menos de una vez al mes  
 ② Una vez al mes  
 ③ 2-3 veces al mes  
 ④ 1 vez a la semana  
 ⑤ 2 o más veces a la semana    ⑨ Ns/Nc

**10. ¿Cómo de frecuente come el tostado (socarrat) de la paella?,**

- ① Nunca o menos de una vez al mes  
 ② Una vez al mes  
 ③ 2-3 veces al mes  
 ④ 1 vez a la semana  
 ⑤ 2 o más veces a la semana    ⑨ Ns/Nc

**11. ¿Qué clase de grasa o aceite usa para:**

Mantequilla    Margarina    Ac.Oliva    Ac.Ol virgen    Ac. Veg  
 Mezcla Ac.

**ALIÑAR**    \_\_\_    \_\_\_    \_\_\_    \_\_\_    \_\_\_

**COCINAR**    \_\_\_    \_\_\_    \_\_\_    \_\_\_    \_\_\_

**FREÍR**    \_\_\_    \_\_\_    \_\_\_    \_\_\_    \_\_\_

**ACTIVIDAD FÍSICA Y EJERCICIO (referida al periodo de embarazo)**

**4. En su actividad en el trabajo u ocupación principal está...**

- ① Casi siempre sentado  
 ② Sentado la mitad del tiempo  
 ③ Casi siempre de pie, quieto  
 ④ Casi siempre caminando, levantando y llevando pocas cosas  
 ⑤ Casi siempre caminando, levantando y llevando muchas cosas  
 ⑥ Trabajo manual pesado

**8. En su actividad en tiempo libre, ¿cuánto tiempo dedica a hacer ejercicio o deporte?**

- ① Menos de 1 hora a la semana  
 ② 1 hora / semana  
 ③ 2 horas / semana  
 ④ 3 horas / semana  
 ⑤ 4-5 horas / semana  
 ⑥ Más de 5 horas / semana

**9. Considerando toda su actividad física (trabajo u ocupación principal, hogar y tiempo libre), ¿cómo se considera Vd.?**

- ① **Sedentaria** (sentado casi siempre, sin actividad física, sin deporte, bajo cuidados).  
 ② **Poco activa** (profesiones o actividades sentadas, amas de casa con electrodomésticos, escaso deporte).  
 ③ **Moderadamente activa** (trabajos manuales, amas de casa sin electrodomésticos, deporte ligero, etc.)  
 ④ **Bastante activa** (trabajos o actividades de pie-andando, deporte intenso, etc.).  
 ⑤ **Muy activa** (Trabajo muy vigoroso, deporte fuerte diario)  
 ⑨ No sabe / no contesta

## **Anexo C: Hoja Verde Neuroblastoma**



## CREANDO AMBIENTES MÁS SALUDABLES PARA LA INFANCIA

Etiqueta	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">IDNUM:</td> <td style="width: 15%;"></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Nombre encuestador:</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Fecha:</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Padre:</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Madre:</td> </tr> </table>	IDNUM:						Nombre encuestador:						Fecha:						Padre:						Madre:					
IDNUM:																															
Nombre encuestador:																															
Fecha:																															
Padre:																															
Madre:																															

Fecha de nacimiento:                      Edad (años) actual niño/a:                      Sexo: 1. Mas    2. Fem  
 Es un paciente control transplacentario: 1.Sí    2. No    Semana de gestación ACTUAL:.....  
 Fecha nacimiento madre:                      Fecha nacimiento padre:  
 Nivel estudios (madre):                      Nivel estudios (padre):  
 Ingresos netos mensuales: 1. < 800€    2. 800-1500€    3. 1500-2000€    4. 2000-2500€    5. 2500-3500 €    6. >3500€

DIRECCIÓN ACTUAL DEL NIÑO/A			
Calle	N.º	Piso	Puerta
Municipio		CP	
Teléfono casa:		Teléfono móvil:	
DIRECCIÓN DURANTE EL EMBARAZO DEL NIÑO/A			
Calle	N.º	Piso	Puerta
Municipio		CP	

1. Antropometría del nacimiento:
  1. b. Sem. de gestación:
  1. c. Tipo nacimiento:      1. vaginal (parto natural)    2. cesárea      3. fórceps      4. ventosa
  - Peso (g):                      Talla (cms):                      Perímetro Cefálico (cms):
2. ¿Cuántas veces ha ingresado desde el nacimiento? (incluye ingresos SOU)
 

Ninguna    1    2    3    4    5    >5

  - 2.b. Indica el motivo y la edad en meses:
3. ¿Tomó algo de lactancia materna? 1.Si    2.No    9.Ns/Nc
  - 3.a. ¿Durante cuánto tiempo tomó algo de pecho? (en meses):
  - 3.b. ¿Durante cuánto tiempo tomó sólo teta? (se refiere sin otros alimentos nutritivos):
4. ¿A qué edad comenzó a ir a la guardería? (en meses):
 

Nunca                      Indicar el mes de comienzo:
5. ¿Vive con otros hermanos en el domicilio? 1.Si    2.No    9.Ns/Nc
6. ¿Podría indicar el número de episodios de catarros o resfriados en el último año?
 

1. 1 ó Ninguno                      2. De 2 a 4                      3. De 5 a 8                      4. De 9 a 12                      5. >12

7. Antecedentes alérgicos					
	Madre		Padre		N.º hermanos
	Sí	No	Sí	No	
A1. Asma alérgico	1	2	1	2	
A2. Dermatitis atópica	1	2	1	2	
A3. Eccema	1	2	1	2	
A4. Rinitis alérgica	1	2	1	2	
A5. Otras, especificar	1	2	1	2	

### HERENCIA / factores constitucionales / genéticos

8. ¿Existe algún caso de cáncer en su familia? 1. Sí 2. No 9. Ns/Nc
9. ¿Podría indicar el tipo de cáncer y la edad a la que se diagnosticó de algún familiar afecto (con referencia al niño/a)?

N.º de caso	Tipo de cáncer	Parentesco familiar	Edad diagnóstico
1			
2			
3			
4			
5			

10. ¿Existe alguna enfermedad hereditaria en la familia del niño/a?

10.m Rama materna: 1.Si 2.No 9.Ns/Nc

10.p Rama paterna: 1.Si 2.No 9.Ns/Nc

N.º de caso	Tipo de enfermedad hereditaria	Parentesco familiar	Edad diagnóstico
1			
2			
3			
4			
5			

11. ¿El niño/a tiene alguna malformación o anomalía al nacimiento? 1.Si 2.No 9.Ns/Nc

11. a. Explicar:

.....

12. Etnia:

12.m. Materna: 1. Blanca nativa 2. Latinoamericana 3. Magrebí /árabe 4. Eslava 5. Negra  
6. Gitana 7. Asiática 8. Blanca no nativa 9. Otros

(especificar).....

12.p. Paterna: 1. Blanca nativa 2. Latinoamericana 3. Magrebí /árabe 4. Eslava 5. Negra  
6. Gitana 7. Asiática 8. Blanca no nativa 9. Otros

(especificar).....

13. Consanguinidad: 1. Si 2. No

13.a. Caso de consanguinidad especificar: .....

## EMBARAZO ACTUAL

14. ¿Es el primer embarazo? 1. Sí 2. No

14.m. Edad madre al inicio del embarazo:

14.p. Edad padre al inicio embarazo:

15. ¿Antes de este embarazo ha utilizado usted algún método anticonceptivo? 1. Sí 2.No

15.a. ¿Me podría decir cuál? (el último utilizado)

15.b. ¿Cuándo dejó de usar ese método anticonceptivo? (el mes y año)

15.c. ¿Durante cuánto tiempo ha utilizado los anticonceptivos orales u hormonales?

1. < 1 año 2. 1-2 años 3. 3-5 años 4. 6-10 años 5. 11-15 años 6. >15 años 9. Ns/Nc

15.d. N.º de otros embarazos: .....

Aborto	Año	RN	SG	PN	Sexo	Sem Lact	Malformación	Vive
1. Espontáneo		1. Vivo			1. Mas		1. Si	1. Si
2. Inducido		2. Muerto			2. Fem		2. No	2. No

16. Cuándo se quedó embarazada del niño/a en cuestión, ¿Tenía intención de quedarse embarazada? 1. Si

2. No 3. No se lo había planteado 9. Ns/Nc

17. ¿En qué fecha empezó a intentar quedarse embarazada? (mes, año):

18. ¿Ha seguido algún tratamiento para conseguir el embarazo del niño/a?

1. Si 2. No 9. Ns/Nc

18.a. Si es que sí: 1. FIV 2. ICSI 3. Tratamiento hormonal (especificar): .....

19. ¿Ha tenido alguna infección vaginal durante el embarazo? 1. Si 2. No 9. Ns/Nc

20. ¿Podría indicar la medicación de forma esporádica o habitual durante el embarazo y/o el periodo de lactancia? (preguntar desde el inicio del embarazo al final de lactancia, insistiendo en los periodos).

Desde un mes antes de quedarse embarazada. Incluir herboristería / parafarmacia / suplementos vitamínicos o minerales

Fármaco	Motivo	Posología	Fecha inicio	Fecha final o Actual

**21. ENFERMEDADES CRÓNICAS ¿Algún médico le ha diagnosticado alguna de las siguientes enfermedades? (marque una cruz donde proceda)**

Enfermedades	MADRE			PADRE		
	Sí	No	Edad al diagnóstico	Sí	No	Edad al diagnóstico
a. Diabetes (sin relación con los embarazos)						
b. Enfermedades cardíacas						
c. Alteraciones de la coagulación sanguínea						
d. Enfermedades renales y suprarrenales						
e. Alteraciones de la glándula tiroides						
f. Tuberculosis						
g. Infección por VIH						
h. Infección por VHB, VHC						
i. Depresión o ansiedad						
j. Afección del tracto urinario						
k. Enfermedad intestinal inflamatoria crónica						
l. Tumores del aparato reproductor						
m. Otras, especificar:						

**TRABAJO/AFICIONES**

Trabajo. Describir el trabajo. Y los riesgos más importantes. Grado de exposición.			
	Embarazada (trabajo/ riesgos)	Riesgos laborales	Pareja
3 meses antes		1. Ocasional (2 h/d) 2. Con frecuencia (2-4 h/d) 3. Mucha frecuencia (> 4h/d) 4. No 5. Ns/Nc	
Periconcepcional		1. Ocasional (2 h/d) 2. Con frecuencia (2-4 h/d) 3. Mucha frecuencia (> 4 h/d) 4. No 5. Ns/Nc	
Organogénesis temprana		1. Ocasional (2 h/d) 2. Con frecuencia (2-4 h/d) 3. Mucha frecuencia (>4 h/d) 4. No 5. Ns/Nc	
Actual		1. Ocasional (2 h/d) 2. Con frecuencia (2-4 h/d) 3. Mucha frecuencia (>4 h/d) 4. No 5. Ns/Nc	

**22. ¿Le preocupa alguna exposición a tóxicos medioambientales en el trabajo?**

**22.m. Madre.** 1. Si                      2. No                      9.Ns/Nc    **22.ma. ¿Cuál?** .....

**22.p. Padre.** 1. Si                      2 No                      9. Ns/Nc    **22.pa. ¿Cuál?** .....

**23. Hay posibilidad de arrastrar trazas de sustancias químicas o tóxicas en la ropa o zapatos del trabajo a casa en cualquiera de ustedes:**    1. Si    2. No    9.Ns/Nc

**24. Tienen alguna afición que le exponga a algunas sustancias químicas/tóxicas:**

1. Aeromodelismo    2. Fotografía/revelado    3. Maquetación    4. Restauración muebles    5. Pintura  
6. Ninguna    7. Otros: .....    9. Ns/Nc

**24.a. Explicar tipo de sustancias:**

### TABACO / ALCOHOL / OTROS

TABACO	Madre	Pareja	Otros fumadores en el domicilio
25. ¿Cuándo era niño en su casa fumaba alguien? (Se refiere a la casa de los abuelos del niño/a). 1. Si 2. No 25.a ¿Quién? .....			
26. Fumaba algo antes del embarazo (periconcepcional): 1. Si 2. No 26.a. ¿Cuánto fumaba (cig/día) antes del embarazo?..... 26.b. Edad inicio (en años): ..... 26.c. Paquetes /año: ..... 26.d. Si lo abandonó a que edad lo hizo: .....			
27. ¿Cambió el consumo debido al embarazo? 1. Si 2. No 27.a. ¿Cuándo cambió? 1. Por el embarazo, antes de fecundación 2. Durante el embarazo. Indique las semanas de gestación 3. Lo dejé mucho antes. Indique su edad (en años). 27.b. ¿Cuánto fuma a partir de ese cambio (cig/día)?..... 27.c. Exposición pasiva en el trabajo durante el embarazo 4. Mucho 3. Bastante 2. Poco 1. Nada			
28. Exposición pasiva MADRE en bares o restaurantes durante el embarazo (o en casa de amigos/familiares) Desayunar: 1. < 1/sem 2. 1/sem 3. 2-3 sem 4. > 3 sem Comer: 1. < 1/sem 2. 1/sem 3. 2-3 sem 4. > 3 sem Cenar: 1. < 1/sem 2. 1/sem 3. 2-3 sem 4. > 3 sem Familiares: 1. < 1/sem 2. 1/sem 3. 2-3 sem 4. > 3 sem			
29. ¿Fuma actualmente algo? 1. Si 2. No 29.a. ¿Cuánto fuma actualmente (cig/día)? ..... 29.b. ¿Le gustaría dejar de fumar? 1. Si 2. No 9. Ns/Nc			
30. ¿Ha podido estar expuesta a otros tóxicos en algún momento del embarazo? (H) Hachís (M) Marihuana (CC) Cocaína (H) Heroína (O) Otros (Ng) Ninguno 30.a. Si consumió activamente alguno de ellos, Cuántos cig/sem.....o grs/sem.....			

### 31. ALCOHOL. Nos gustaría conocer la exposición a alcohol ANTES DEL EMBARAZO.

No nos referimos al embarazo, piense inicialmente 2 meses antes del embarazo.

2 meses ANTES DEL EMBARAZO. Por favor, indique el número de vasos o copas que bebía (marque donde corresponda)		Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
1	Vino tinto (1 vaso, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
2	Vino blanco o rosado (1 vaso, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
3	Jerez, vinos secos, vermú (copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
4	Cerveza (una caña o botellín 1/5, 200 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
5	Licores (20-25°): de frutas (manzana), de crema (Catalana, Bayleys) (1 copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
6	Brandy, ginebra, ron, whisky, vodka, aguardientes 40° (1 copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
7	Cerveza SIN ALCOHOL (una caña o botellín 1/5, 200 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
8	Chupitos, tapones de licores o be	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

32. Cuando se enteró del embarazo ¿Cambió el consumo? 1. Si 2. No

32.a. ¿Cuándo Cambió?

1. Por el embarazo, antes de fecundación. Indica cuando: .....

2. Durante el embarazo. Indique las semanas de gestación: .....

Por favor, indique el número de vasos o copas que bebe <b>ACTUALMENTE</b> (marque donde corresponda)		Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
9	Vino tinto (1 vaso, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
10	Vino blanco o rosado (1 vaso, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
11	Jerez, vinos secos, vermú (copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
12	Cerveza (una caña o botellín 1/5, 200 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
13	Licores (20-25°): de frutas (manzana), de crema (Catalana, Bayleys) (1 copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
14	Brandy, ginebra, ron, whisky, vodka, aguardientes 40° (1 copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
15	Cerveza SIN ALCOHOL (una caña o botellín 1/5, 200 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
16	Chupitos, tapones de licores o bebidas espirituosas	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

Por favor, marque donde corresponda e indique el número de vasos o copas que bebe <b>EL PADRE.</b> (se refiere a los 3 MESES previos al embarazo, ESPERMATOGÉNESIS)		Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
17	Vino tinto (1 vaso, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
18	Vino blanco o rosado (1 vaso, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
19	Jerez, vinos secos, vermú (copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
20	Cerveza (una caña o botellín 1/5, 200 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
21	Licores (20-25°): de frutas (manzana), de crema (Catalana, Bayleys) (1 copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
22	Brandy, ginebra, ron, whisky, vodka, aguardientes 40° (1 copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
23	Cerveza SIN ALCOHOL (una caña o botellín 1/5, 200 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
24	Chupitos, tapones de licores o bebidas espirituosas	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

### VIVIENDA / ESTILOS DE VIDA

33. ¿Qué edad tiene su vivienda (en años)? .....

33.a. ¿Qué tipo de vivienda es? 1. Piso (indicar la altura).....

2. Dúplex 3. Casa

de pueblo

34. ¿Ha tenido problemas de plagas en casa? 1. Si

2. No

9. Ns/Nc

34.a. Indica el tipo y tratamiento:

TIPO	Sí	No	TRATAMIENTO
a. Cucarachas			
b. Moscas y Mosquitos			
c. Hormigas			
d. Otros (especificar).....			

35. ¿Utiliza insecticidas o productos para ahuyentar mosquitos, cucarachas, hormigas, plagas de las plantas de interior, etc. en el interior de su casa? 1. Si 2. No 9. Ns/Nc

36. ¿Qué tipo de insecticida utiliza (puede señalar más de uno) y con qué frecuencia?

Tipo de insecticida	Frecuencia	Habitación niño	Resto de la casa
a.Sprays insecticidas	Todo el año	1	1
	De manera estacional	2	2
	Esporádicamente	3	3
	Nunca	4	4
b.Dispositivo químico de enchufe (pastilla, liquido,...)	Todo el año	1	1
	De manera estacional	2	2
	Esporádicamente	3	3
	Nunca	4	4
c.Otros (especificar): .....	Todo el año	1	1
	De manera estacional	2	2
	Esporádicamente	3	3
	Nunca	4	4

37. ¿Recuerda los nombres comerciales de los productos que utiliza más frecuentemente? 1. Si 2. No

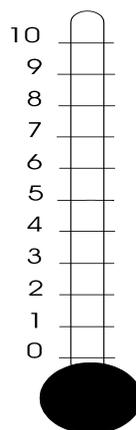
9.Ns/Nc

Nombre comercial	En habitación niño	En resto de casa
a.Sprays insecticidas	1. 2. 3.	4. 5. 6.
b.Dispositivo químico de enchufe (pastilla, liquido,...)	1. 2. 3.	4. 5. 6.
c.Otros	1. 2. 3.	4. 5. 6.

38. ¿Está preocupada por algunos riesgos ambientales en su casa o barrio?

1. Si 2. No 9. Ns/Nc

39. ¿Hasta qué punto le molesta la contaminación atmosférica del exterior de su vivienda si deja la ventana abierta (nos referimos a gases, humos, polvo...) procedente del tráfico, la industria, etc.?



40. ¿Con qué frecuencia pasan coches por la calle donde se encuentra su casa?

1. Continuamente
2. Con bastante frecuencia
3. Poco
4. Practicamente nunca

41. ¿Con qué frecuencia pasan vehículos pesados (por ej. camiones/autobuses) por la calle donde se encuentra su casa (a excepción del servicio de recogida de residuos y el tranvía)?

1. Continuamente
2. Con bastante frecuencia
3. Poco
4. Practicamente nunca

42. Distancia de su vivienda a una calle en la que el tráfico pasa continuamente:

|\_|\_|\_| metros

42.a. Si en la anterior ha contestado que la distancia es menor de 50 metros, ¿Su piso /casa tiene al menos una ventana que dé a una calle en la que el tráfico pasa continuamente? 1. Si 2. No  
9. Ns/Nc

43. ¿Se ha teñido el pelo, ondulado, hecho permanente o mechas durante su embarazo? Si es SI, ¿Durante qué semana del embarazo y cuántas veces al año? Anotar también **preconcepcionalmente**. Esta pregunta no incluye champú colorante. Puede elegir varias opciones de la lista de abajo:

	SI	NO	N.º veces/año	Preconcep.	0-13 SG	14-26 SG	27-42 SG
Mechas							
Tintes							
Permanente-ondulado							

## HISTORIA RADIOLÓGICA

44. ¿Le han hecho alguna radiografía o TAC durante el embarazo? (habitualmente antes de enterarse de que está embarazada): 1. Si 2. No 9. Ns/Nc

44.a. ¿Cuántas radiografías o TAC le han realizado, cuándo, en qué parte del cuerpo y por qué?

TAC ó Rx	Año	N.º RX	Zona corporal	Motivo

45. ¿Le han hecho alguna radiografía o TAC desde que nació al niño?

1. Si 2. No 9. Ns/Nc

44.a. ¿Cuántas radiografías o TAC le han realizado, cuando, en qué parte del cuerpo y por qué?

TAC ó Rx	Meses	N.º RX	Zona corporal	Motivo

**Anexo D: Carta de autorización del Comité Ético de Investigación  
Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca**



Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

### CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 30/03/2015, acta 03/15 ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. Juan Antonio Ortega García** referida al estudio:

**Título:** Drogas legales e ilegales y riesgo de neuroblastoma en la descendencia

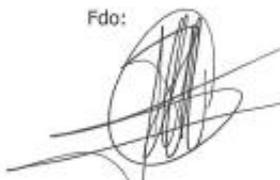
**1º.** Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y su relación es pertinente.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador Dr. Juan Antonio Ortega García y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio

**2º.** Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

Lo que firmo en Murcia, a 30 de marzo de 2015

Fdo:



Servicio Murciano de Salud  
Hospital "Virgen de la Arrixaca"  
Comite Etico de Investigación Clínica  
MURCIA

Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca



**Anexo E: Carta de autorización de la Comisión de Ética de  
Investigación de la Universidad de Murcia**



**INFORME DE LA COMISIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN  
DE LA  
UNIVERSIDAD DE MURCIA**

Jaime Peris Riera, Catedrático de Universidad y Secretario de la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia

**CERTIFICA:**

Que D<sup>a</sup>. Virtudes Gomariz Peñalver ha presentado la Tesis Doctoral titulada "*Drogas legales e ilegales y riesgo de neuroblastoma en la descendencia*", dirigido por el Dr. D. Juan Antonio Ortega García, Dr. D. Alberto Manuel Torres Cantero y Dr. D. José Ferris Tortajada, a la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia.

Que dicha Comisión analizó toda la documentación presentada, y de conformidad con lo acordado el día 14 de mayo de 2015<sup>1</sup>, por unanimidad, se emite INFORME FAVORABLE.

Y para que conste y tenga los efectos que correspondan, firmo esta certificación, con el visto bueno del Presidente de la Comisión, en Murcia a 19 de mayo de 2015.

Vº Bº  
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN  
DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN  
DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

Fdo.: Antonio Juan García Fernández



ID: 1071/2015

<sup>1</sup> A los efectos de lo establecido en el art. 27.5 de la Ley 30/1992 de 26 de noviembre de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del P.A.C. (B.O.E. 27-11), se advierte que el acta de la sesión citada está pendiente de aprobación

