

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE FILOSOFÍA Y LETRAS
COLEGIO DE GEOGRAFÍA

TRABAJO DE TESIS DEL ALUMNO:
DAVID ALDEBARÁN DUARTE RODRÍGUEZ

**CONGLOMERADOS ESPACIALES DE NIÑOS CON
LEUCEMIA AGUDA INFANTIL EN LA CIUDAD DE
MÉXICO**

TUTOR DEL TRABAJO:
DR. JUAN MANUEL MEJÍA ARANGURÉ

CIUDAD DE MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, JUNIO 2012

Investigación llevada a cabo gracias al apoyo del IMSS y de CONACyT



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Introducción..... | 4 |
| 2 | Generalidades epidemiológicas..... | 7 |
| 2.1 | Leucemia aguda infantil..... | 8 |
| 2.2 | Etiología infecciosa de la leucemia aguda infantil..... | 19 |
| 2.3 | Estudios sobre el origen infeccioso de la leucemia aguda infantil..... | 24 |
| 3 | Análisis espacial..... | 29 |
| 3.1 | Epidemiología espacial..... | 30 |
| 3.2 | Limitaciones..... | 36 |
| 3.3 | Conglomerados y leucemia aguda infantil..... | 40 |
| 4 | Metodología..... | 47 |
| 4.1 | Metodología..... | 48 |
| 4.1.1 | Criterios de inclusión de casos..... | 48 |
| 4.1.2 | Criterios de inclusión de controles..... | 51 |
| 4.1.3 | Localización geográfica de casos y controles..... | 52 |
| 4.1.4 | Temporalidad de los datos..... | 53 |
| 4.1.5 | Método de Kulldorf..... | 55 |
| 4.2 | Procedimiento..... | 60 |
| 5 | Resultados..... | 64 |
| 5.1 | Resultados..... | 65 |
| 5.2 | Discusión..... | 68 |
| 5.2.1 | Infecciones..... | 70 |
| 5.2.2 | Industria..... | 71 |
| 5.2.3 | Contaminación atmosférica..... | 75 |
| 5.2.4 | Nivel socioeconómico..... | 78 |
| 5.3 | Conclusiones..... | 80 |
| 6 | Glosario..... | 83 |
| 7 | Bibliografía..... | 94 |

Mi papá y mi mamá han sido grandes padres. Nadie se les iguala, no los hay mejores.

Doctor, muchas gracias, usted no se conforma a lo mismo que todo el mundo.

Mis profesores, les aseguro que allí está su semilla. No los olvido.

¡Cómo me gusta la Geografía!; entré pensando una cosa de ella, y salí sabiendo otra.

Muchas gracias Señor:

1 Oh Jehová, tú me has examinado y conocido.

2 Tú has conocido mi sentarme y mi levantarme;

Has entendido desde lejos mis pensamientos.

3 Has escudriñado mi andar y mi reposo,

Y todos mis caminos te son conocidos.

4 Pues aún no está la palabra en mi lengua,

Y he aquí, oh Jehová, tú la sabes toda.

5 Detrás y delante me rodeaste,

Y sobre mí pusiste tu mano.

6 Tal conocimiento es demasiado maravilloso para mí;

Alto es, no lo puedo comprender.

7 ¿A dónde me iré de tu Espíritu?

¿Y a dónde huiré de tu presencia?

Salmos 139 1:7

1. INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda infantil es una enfermedad que se expresa espacialmente en forma de conglomerados. Varios autores lo muestran (Gilman y Knox, 1995; Alexander, 1992; Bellec *et al* 2006; Gusstafson y Carstensen, 1999; Dockerty *et al*, 1999; McNally *et al*, 2002; Mulder *et al*, 1994). Los conglomerados son agrupaciones notables de **casos**. El discurso de este estudio gira en torno a conglomerados de casos de niños enfermos con leucemia aguda infantil. Un conglomerado se manifiesta geográficamente como la presencia de más elementos, por encima de lo normal, en un espacio determinado. En epidemiología este concepto puede entenderse como “la agrupación inesperada de casos de cualquier enfermedad [...]” (McNally y Eden, 2004).

En la Ciudad de México no se ha hecho un estudio dirigido a detectar un conglomerado de niños con leucemia. No obstante, la proximidad geográfica entre los lugares de residencia de niños con leucemia, fortalecen la idea de que realmente sí existen. En un **estudio longitudinal** descriptivo, llevado a cabo por investigadores del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México (Mejía-Aranguré *et al*, 2000), se hallaron razones estandarizadas de morbilidad (REM) que sugieren una concentración espacial de casos de leucemia infantil. Para la leucemia aguda del subtipo linfoblástico, las REM más altas correspondieron al sur del Distrito Federal; para leucemia aguda mieloblástica, las REM más altas estuvieron en el poniente. Durante las investigaciones llevadas a cabo, algunas coincidencias despertaron la atención; se observó que entre casos con leucemia aguda infantil, algunos de ellos eran vecinos inmediatos, sugiriendo que detrás del desarrollo de la enfermedad existe algún factor ambiental que pudiera promoverlo.

Otro estudio denota que “si las infecciones durante el primer año de vida son un factor verdadero, nuestro hallazgo implicaría que en la Ciudad de México estos picos [en la **incidencia** de la enfermedad: de 2 a 3 y de 6 a 9 años], tienen diferentes etiologías, siendo más importantes entre quienes tienen de 6 a 9 años de edad. El agente podría ser visto de acuerdo a un efecto **leucogénico** indirecto, como las reportadas en cáncer de adultos” (Flores-Lujano *et al*, 2009). En este mismo estudio se sugiere que los agentes infecciosos pueden estar implicados en el desarrollo de la leucemia aguda. Asimismo, se argumenta la que en la Ciudad de México existe una mayor incidencia de leucemia aguda linfoblástica, y una mayor **prevalencia** de infecciones; y también que la edad de inicio del linfoma en niños, una enfermedad relacionada con las infecciones, sucede a una edad menor cuando se compara contra países desarrollados.

Creemos que en la metrópoli capitalina los casos se agrupan en conglomerados y, además, que estos conglomerados están asociados a condiciones que favorecen la transmisión de infecciones durante el primer año de vida. Creemos que la conglomeración de casos de leucemia aguda infantil en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México depende de la ocurrencia de estas infecciones. De hecho, Flores *et al* hallaron coincidencias entre hospitalizaciones por infecciones al primer año de vida asociadas con el desarrollo de leucemia infantil: **razón de momios** = 2.22, I.C.95% 1.08-4.58 (*Ibidem*). Esto significaría que existe un riesgo de poco más del doble de desarrollar leucemia infantil entre aquellos niños que estuvieron hospitalizados por estas infecciones que contra quienes no fueron hospitalizados por la misma causa.

2. GENERALIDADES EPIDEMIOLÓGICAS

2.1 Leucemia aguda infantil

Las leucemias agudas (LA) se definen como un grupo de enfermedades que afectan a un grupo de células descendientes, a su vez, de una sola y única célula madre, con resultados cancerosos. La leucemia es un cáncer. Las células cancerosas que se producen debieran ser, en realidad, componentes sanos de la sangre, en específico algunos tipos de glóbulos blanco. Todas las células sanguíneas, incluyendo a los glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas (esenciales para la coagulación de la sangre), derivan de las células madre ubicadas en la médula ósea. Esta última es un tipo de tejido que se encuentra en el interior de los huesos largos, vértebras, costillas, esternón, huesos del cráneo, cintura escapular y pelvis. Es como la “fábrica” de las células sanguíneas.

Las leucemias se caracterizan por un crecimiento incontrolado de las formas celulares inmaduras, denominadas blastos (Mejía *et al*, 2005a). Es un cáncer diseminado en todo el cuerpo, dada la naturaleza sanguínea de sus células. La enfermedad consiste en la proliferación y diferenciación anárquica de las **células progenitoras linfoides y mieloides**. Estas células además son incapaces de madurar adecuadamente, llegando a invadir la mayor parte o la totalidad de la médula ósea. Esto da lugar a una **insuficiencia medular**, acompañada de una disminución en la producción de las células sanguíneas normales. Lo que define a las leucemias no es solamente el incremento de células atípicas, las cuales escapan a los mecanismos normales de regulación en la producción de células sanguíneas (**hematopoyesis**), sino también el

fracaso de la médula ósea normal (*ibidem*). Por lo tanto, se debe partir de la base de que estas enfermedades son propias de la médula ósea (CENETEC-SALUD, 2003).

En pediatría, las leucemias agudas se clasifican de acuerdo con el predominio de la línea celular involucrada; se clasifican globalmente en dos tipos: 1) leucemias agudas linfoblásticas (LAL), que constituyen el 80%; y 2) leucemias agudas mieloblásticas (LAM), que representan el 15%. Existe un tercer grupo, el 5% que son 3) las leucemias agudas indiferencias (*ibidem*). En términos generales el periodo de evolución de las formas agudas, en cualquiera de sus variedades, va desde un plazo de unas cuantas semanas, hasta menos de 6 meses antes de que se establezca su diagnóstico. Clínicamente se habla de leucemia cuando la población de blastos, o células sanguíneas inmaduras, corresponde a más de un 20% de las células en una muestra, por medio de un **mielograma** o **biopsia** de médula ósea. Es decir, una de las particularidades de un leucemia es la abundante proporción de blastos en médula ósea, por arriba de lo normal. La caracterización de los blastos se hace por **métodos morfológicos, citoquímicos, marcadores inmúlogicos de membrana, marcadores citoplasmáticos y citogenéticos**; de estos criterios dependerá el tratamiento y el pronóstico del paciente (*ibidem*). Además, la identificación del tipo y subtipo de leucemia se realiza, también, por medio de la identificación de las diferencias moleculares en los re-arreglos de los genes de la cadena de DNA de los blastos.

Mundialmente, la incidencia de LAL en pacientes de 2 a 4 años de edad es aproximadamente 4 veces mayor que entre niños menores de 2 años y casi 10 veces

mayor que entre los de 19 años de edad. Es ligeramente más común entre los niños de raza blanca que en los de raza negra y asiáticos; y en los varones que en las niñas, en una proporción de 2.9 a 1.9 para todas las edades. Por su lado, la leucemia aguda mieloblástica, constituye poco más de 14% y la leucemia no diferenciada ocupa 0.8% (*Ibidem*). Considerando sólo la leucemia aguda linfoblástica, esta es más frecuente en China, Japón, Estados Unidos y Europa; la incidencia es baja en África y Medio Oriente. En México, la relación de casos de leucemias agudas, entre linfoblástica y mieloblástica, estaba, durante el año 2001, 6:1 a favor de las linfoblásticas (*Ibidem*). En cuanto a la frecuencia por regiones en la República Mexicana, esta se ha estudiado en entidades como el Estado de México, Veracruz, Oaxaca, Chiapas, Guerrero, Distrito Federal y Morelos los estados con mayor. La metrópoli capitalina destaca entre aquellas poblaciones con mayor incidencia de leucemia aguda entre su población infantil.

En la Ciudad de México las leucemias agudas representaban alrededor de 40% de todas las neoplasias (otro nombre para referirse al cáncer) en niños menores de 15 años, mientras que en otros países constituyen entre 30 y 34%. Se ha reconocido que en diferentes partes del mundo la frecuencia de las leucemias agudas se ha incrementado. De 1982 a 1991, en la Ciudad de México se observó un aumento importante en la incidencia de las leucemias agudas linfoblásticas: en 1982 se reportó una tasa de incidencia de 7.75 por millón de niños menores de 15 años y para 1991 se alcanzó 22.19 por millón. Mejía y colaboradores, (2005a) reportaron que entre 1993 y 1994, en el Instituto Mexicano del Seguro Social se encontró una frecuencia de 34 por

millón; aún más, entre 1996 y 1998, hasta 60.3. Para terminar, los datos que abarcan el periodo de 1996 a 2000, el último lapso de la década pasada, muestran una tasa de 63.7 (Mejía *et al*, 2005a). Sin embargo, en un estudio más reciente, esta cifra se ajustó a 57.6 casos/millón (Pérez-Saldivar, 2011). En conclusión, la tasa de incidencia de la Ciudad de México es una de las más altas reportadas en el mundo, pues la incidencia en el mundo suele estar situada entre 30 y 50 casos/millón.

Los posibles factores causales de la leucemia aguda infantil anunciados conforman una lista extensa, y se pueden agrupar en factores no ambientales y factores ambientales. Dentro de los factores no ambientales se han mencionado la pérdida fetal, el tiempo vulnerable en la vida de la persona en la cual ocurre la exposición, peso al nacimiento; factores familiares, factores de vulnerabilidad genética; factores inmunológicos de cada persona. Si pensamos en factores ambientales, podemos citar: radiaciones ionizantes, radiaciones no ionizantes; exposición a productos químicos, drogas quimioterápicas, sustancias inhibidoras de ADN, como **topoisomerasa II**; dieta y leucemia aguda en niños, tabaquismo y consumo de alcohol de los padres; exposición a campos electromagnéticos y exposición ocupacional de los padres; además enfermedades víricas. Incluso se ha planteado la interacción entre la susceptibilidad personal con factores ambientales, como un paso más allá en la explicación de etiología de la enfermedad (Ferrís *et al*, 1999; Mejía-Aranguré *et al*, 2000; CENETEC-SALUD, 2003; Mejía *at al*, 2005a; Mejía *et al*, 2005b; Gusstafsson *et al*, 2007; MacArthur *et al*, 2008). Ferrís además advierte, de forma más particular, algunas exposiciones aún no bien estudiadas, como infección por *Mycoplasma pneumoniae*, el consumo materno

gestacional de marihuana; la edad materna mayor de 35 años, previamente ajustado para el síndrome de Down; el uso infantil de cloranfenicol; el consumo excesivo de “perritos calientes”; y, además, un menor riesgo por el consumo de aceite de hígado de bacalao.

Comúnmente, los estudios sobre leucemia aguda infantil buscan la relación de la incidencia de leucemia aguda con factores ambientales, considerándolos como factores de riesgo. La evidencia no es contundente, mas la inquietud es vigente (Rubin *et al*, 2007). La identificación de factores de riesgo de leucemia infantil es un paso importante en la reducción de la carga global de la enfermedad. Pero la identificación de factores de riesgo ambientales asociados con la leucemia es difícil por varias razones:

- 1) incapacidad para confirmar y cuantificar los riesgos;
- 2) la falta de un **estudio de cohorte**, llevada a cabo prospectivamente;
- 3) presencia de diferentes variantes de leucemia, presencia de confusión, y
- 4) la falta de comprensión de la **fisiopatología** de la leucemia (por ejemplo, genes y el medio ambiente o la infección y el medio ambiente de interacción) (Mejía *et al*, 2005a).

La leucemia es una enfermedad **multicausal**. Esta se ha venido estudiado durante alrededor de una centuria, sin que de ningún modo se pueda restringir su **etiología** de ella a unos cuantos factores; mucho menos a uno específico. Su dilucidación requiere de más estudios, de más indagaciones y de más alternativas metodológicas. De allí que

se hagan estudios de corte espacial en el campo epidemiológico: "Las descripciones ocasionales de los denominados agrupamientos leucémicos (mayor número de casos de LAL que los esperados en una zona geográfica concreta y durante un determinado periodo de tiempo) sugieren la hipótesis de que los agentes infecciosos desempeñen un papel importante en la **leucemogénesis** humana" (Ferrís *et al*, 1999). Igualmente, otro estudio, hecho en Hong Kong en 1997, sobre conglomerados de índole espacial, anunciaba: "Los resultados apoyan la hipótesis de una etiología 'infecciosa' de subgrupos de leucemia infantil, concretamente LAL en el pico de la infancia" (Alexander *et al*, 1997).

En 2006, Belson decía que se podrían descubrir otros factores de riesgo ambientales asociados con la leucemia infantil; ello llevaría a mitigar los riesgos potencialmente perjudiciales que puedan reducir la enfermedad. Los estudios futuros, en su caso, deberían de tratar de utilizar cuestionarios comunes, el calendario y la dirección de la vía de exposición. Además, sugería que la exposición ha sido trasladada desde el lugar de trabajo hacia el niño, y que en los estudios deberían de almacenarse las muestras biológicas siempre que sea posible (Belson *et al*, 2006). De todos los **factores de riesgo** mencionados, además de las infecciones virales, a continuación se señala una clasificación muy sucinta de ellos:

- 1) Ocupación de los padres: la ocupación de los padres es una de las mayores fuentes de exposición del niño. Se ha estudiado el caso del papá trabajando en la producción y manejo de pinturas, productos del petróleo, disolventes (especialmente hidrocarburos clorados), insecticidas y metales. La ocupación de

la madre está poco estudiada aún. Se han propuesto diferentes mecanismos, la exposición ocupacional y el daño adquirido del cromosoma paterno (**línea germinal o mutaciones somáticas**). La durabilidad en el trabajo de sus padres puede ser importante (MacArthur *et al*, 2008). La razón se atribuye a que el contacto social puede inducir una propagación de la enfermedad, como si fuera un contagio, donde los padres tienen contacto con inmigrantes y recién llegados. Por el contrario, las áreas rurales habrían de considerarse con un nivel de inmunidad natural mayor, debido a que las probabilidades de exponerse persona a persona son menores que en la ciudad; probablemente exista un periodo de exposición crítico para desarrollar leucemia aguda (Botou *et al*, 2002). La propagación de la enfermedad pudiera deberse, de algún modo, a una infección. Otras hipótesis apuntan hacia la exposición directa de los niños a materiales usados en el lugar de trabajo de los padres, como algunos hidrocarburos. Finalmente, otra ruta es la leche materna. Algunas sustancias químicas, como los hidrocarburos-clorados, pueden concentrarse en ésta. Igual, se ha observado que puede ser a través de la placenta, durante el embarazo (Mejía *et al*, 2005a). Sin embargo, también se sugiere que la lactancia materna por más de seis meses actúa como un **factor de protección** (MacArthur *et al*, 2008).

- 2) Radiación ionizante: la **exposición intrauterina** a la radiación es uno de los factores aceptados en la génesis de la leucemia aguda en niños. Se sabe que los niños menores de 10 años de edad expuestos tienen mayor riesgo de desarrollar leucemia aguda, y que el **tiempo de latencia** es de

aproximadamente cinco años (menor que en el adulto). Se piensa que otros factores también pudieran influir sobre el efecto: las características genéticas, la competencia inmune, el estado hormonal, la capacidad de reparación del ADN, algunos factores sociodemográficos y el estilo de vida (Mejía *et al*, 2005a). La radiación ionizante constituye el agente cancerígeno mejor documentado. La exposición preconcepcional ocupacional de los padres, incluso con fines puramente diagnósticos, se ha asociado a un riesgo mayor; los exámenes radiológicos a las mujeres embarazadas incrementa hasta en un 50% la probabilidad de desarrollar LA (CENETEC-SALUD, 2003).

- 3) Campos electromagnéticos: los resultados al respecto no han sido consistentes y han generado una serie de controversias y críticas. Se insiste en continuar y se ha propuesto que la falta de asociación entre electromagnetismo y leucemia, se puede deber a sesgos básicamente de selección y medición. Se ha llegado a afirmar que el riesgo atribuible a este factor sería sólo de alrededor de 4%, entre todos los casos con leucemia infantil; aunque bien, es un porcentaje nada despreciable para una enfermedad cuyos factores de riesgo no están totalmente esclarecidos (Mejía *et al*, 2005a).
- 4) Vitamina K: otro factor que ha causado gran interés es la asociación de leucemia con el uso de vitamina K inyectada intramuscularmente. Con todo, los resultados han sido contradictorios y sus resultados podrían estar influidos por posibles **sesgos de confusión** (*Ibidem*).
- 5) Tabaquismo y consumo de alcohol: no se han encontrado datos concluyentes. En la leucemia mieloblástica aguda del adulto, el tabaco se considera un factor

de riesgo importante; en niños no se ha encontrado tal asociación. El riesgo del tabaquismo del padre se ha estimado con una razón de momios (RM) = 2.4 (Intervalo de confianza al 95% = 1.2 a 2.5) para desarrollar leucemia aguda en sus hijos (*Ibidem*). Se considera el consumo del alcohol como posible factor de riesgo para la leucemia mieloblástica, pero no para la linfoblástica. Se ha encontrado mayor asociación con el consumo del alcohol por la madre durante el embarazo, que con el consumo del padre. Algunas evidencias señalan que los niños de madres que ingirieron alcohol durante el embarazo tuvieron mayor frecuencia de mutaciones en linfocitos al momento del nacimiento. Es indispensable mejorar la metodología al evaluar la asociación entre consumo de alcohol por los padres de los niños con leucemia aguda (*Ibidem*).

- 6) Dieta y leucemia aguda en niños: la dieta se considera una de las fuentes más importantes de exposición en los niños. Se ha estudiado la ingestión de cancerígenos preformados en la dieta o agua, o bien durante el proceso de cocimiento o preservación; también por la conversión de componentes de la comida a cancerígenos. Este tópico ha sido poco estudiado, aun cuando se ha propuesto a la dieta como un factor muy importante. Es un factor cuya medición es muy difícil y enorme para llevar a cabo. En los niños se considera que el interrogatorio a la madre es una buena fuente para obtener la información (*Ibidem*).
- 7) Genéticos y factores familiares: algunos síndromes genéticos se asocian a un mayor riesgo, como el síndrome de Down. Aproximadamente dos tercios de los casos de leucemia aguda en niños con síndrome de Down son LAL, y no está

suficientemente aclarado. Otras **enfermedades genéticas autosómicas recesivas** que se asocian con un aumento de la fragilidad cromosómica y con predisposición a desarrollar LA son la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Bloom y la anemia de Fanconi (CENETEC-SALUD, 2003). Como reportes, se han descrito numerosos casos de familias con dos o más miembros, con parentesco de primer y segundo grado con leucemias (*Ibidem*).

- 8) **Peso al nacimiento:** diversos estudios han analizado este parámetro y han encontrado un riesgo dos veces superior al normal de desarrollar LA en niños con alto peso al nacimiento y un riesgo menor de sufrir esta enfermedad entre los de bajo peso; sobre todo en niños diagnosticados en los primeros años de vida. Hasta el momento actual se desconoce el mecanismo que explique convincentemente esta relación (*Ibidem*).
- 9) **Pérdida fetal:** el riesgo se incrementa de manera directa con el número de abortos que ha tenido una madre. El antecedente materno de pérdida fetal sugiere una misma exposición preconcepcional o un defecto genético hereditario que pueda producir efectos variables en el feto, desde la no viabilidad hasta la LA. Esta hipótesis precisa ser validada en estudios posteriores (*Ibidem*).
- 10) **Drogas quimioterápicas:** muchas drogas quimioterápicas inducen alteraciones y mutaciones del DNA que conllevan al desarrollo de diversas neoplasias secundarias. Destaca por su frecuencia la LA con un predominio notable de la LAM. El riesgo afecta al 5 – 2 % de los supervivientes tras un periodo variable de latencia, dependiendo de las drogas usadas, su esquema de administración y la

duración del tratamiento. La radioterapia aún incrementan el riesgo para originar dos tipos diferentes de LA **secundaria**; es decir, de enfermedad colateral y posterior a una enfermedad diferente y más antigua en la vida de ola persona. Las patologías pediátricas primarias más afectadas son la LAL, linfoma no-Hodgkin y la enfermedad de Hodgkin (*Ibidem*).

11) Tiempo vulnerable: es cuán prologado es el lapso en el cual ocurre la exposición. Es relevante notar que la enfermedad se desarrolle entre los dos y tres años de edad. Hertz-Picciotto y colaboradores resaltan la importancia de evaluar el tiempo del desarrollo del organismo en el cual se presenta una exposición. Algunos de los factores que pueden influir sobre la toxicidad de una sustancia en el organismo varían de acuerdo a la edad; también, en los niños puede existir inmadurez en las funciones bioquímicas y fisiológicas de la mayor parte de los sistemas del cuerpo, así como variación en la composición corporal. En el caso del niño neonatal, recién nacido, esto es algo muy sensible. Es importante evaluar si la exposición ocurrió en la etapa periconcepcional, en la etapa prenatal, durante el embarazo o posnatalmente (Mejía *et al*, 2005b).

12) Interacciones susceptibilidad-ambiente: la mayoría de los estudios epidemiológicos dedicados a la investigación de cáncer infantil no relacionan, en una misma investigación, la exposición a factores ambientales con factores genéticos. No obstante, se pueden estudiar conjuntamente. El gran problema de estudiar la susceptibilidad por su expresión genética, es el alto costo que implican el empleo de la tecnología necesaria y de la operación de esta. Ello ha suscitado que los estudios de interacciones más factibles sean aquellos que

utilizan una población con susceptibilidad conocida, como aquella con síndrome de Down (*Ibidem*).

- 13) Infecciones durante el primer año de vida: se ha encontrado que los niños que padecen infecciones tempranas tienen un menor riesgo de desarrollar leucemia aguda linfoblástica, si bien estos resultados no han sido consistentes. El mecanismo todavía no es claro, aunque Greaves y Kinlen han formulado hipótesis al respecto (Kinlen, 1988; Greaves, 1988; Mejía *et al*, 2005b). Asociados a las infecciones, están los virus. Hay evidencias del rol en la leucemogénesis, o desarrollo de la leucemia, en el humano, de algunos agentes infecciosos. Los pacientes que reciben tratamiento intensivo para suprimir su función inmunológica (sobre todo los pacientes con trasplantes de órganos) tienen mayor riesgo de contraer cáncer, especialmente del **sistema linfoide**. Este sistema distribuye por el cuerpo, a través de su propio sistema circulatorio, linfa o contenido de glóbulos blancos. Esto incluye la leucemia linfocítica aguda. Se ha sugerido una relación casi directa entre la infección de adenovirus prenatal y el desarrollo de leucemia aguda linfoblástica posterior (Guslafsson *et al*, 2007).

2.2 Etiología infecciosa de la leucemia aguda infantil

A pesar de lo señalado con anterioridad, las hipótesis que argumentan una etiología infecciosa para desarrollar leucemia infantil no tienen, hasta ahora, alguna respuesta satisfactoria. Hasta hoy, la búsqueda de agentes infecciosos como componentes claves para el desarrollo de la enfermedad, y en específico agentes virales, continúa siendo

investigada. Con todo, hay que considerar que la etiología general de la leucemia sigue siendo desconocida, sin ninguna predominante determinación putativa, aún después de años de estudio.

Existe una hipótesis, sugerida por Melvin Greaves, que considera la interacción entre factores ambientales y factores de susceptibilidad. Él propone que las leucemias pediátricas agudas pueden ser iniciadas durante el período prenatal, por **recombinaciones y fusiones genéticas ilegítimas**, o no esperadas -anormales- durante el periodo de hematopoyesis fetal. Además, para la leucemia linfoblástica aguda infantil, estudios realizados con gemelos sugieren que un segundo evento molecular, postnatal, es también requerido. Esto puede ser promovido por una respuesta anormal o retrasada a las infecciones comunes (Greaves, 1988). En un estudio posterior, MacKenzie y colaboradores (2006), declaraban que para la variante más común de la leucemia aguda linfoblástica, la desarrollada a partir de precursores de células B, hay evidencia molecular que apunta a que durante el periodo *in utero* se inició un estado de mayor susceptibilidad para desarrollar leucemia, y anterior a esta (preleuquémico) en el niño con leucemia, al menos en la mayoría de los casos. Ellos citan los genes *MLL-AF4* y *TEL-AML1* o cariotipos diploides. Éstos se han detectado al momento del nacimiento en niños quienes posteriormente desarrollaron la enfermedad. Además el *TEL-AML1* se ha hallado en gemelos de un mismo óvulo -monocigóticos-, concordantes en su leucemia. Y si bien estos hallazgos en gemelos son modestos (aproximadamente un 10%), ello sugiere que un evento postnatal, como

por ejemplo exposiciones a eventos secundarios, es requerido para que se desarrolle este padecimiento.

De acuerdo a lo anterior, podemos esperar que la leucemia aguda infantil, especialmente la leucemia aguda infantil linfoblástica, esté asociada con infecciones graves en edades iniciales; y tal vez durante el primer año de vida del paciente con leucemia aguda. Las explicaciones para sostener la participación de agentes infecciosos en la etiología de la leucemia son plausibles, y han sido aceptadas y desarrolladas por largo tiempo. Dichas explicaciones son dos:

- “Dos modelos distintos, pero no mutuamente excluyentes, han venido siendo propuestos basados en estudio de temporalidad o variación geográfica en la incidencia, o por conglomeración de casos. La asociación hallada reiteradamente entre la leucemia aguda linfoblástica desarrollada a partir precursores de células B, un tipo especial de linfocitos, con el desarrollo socioeconómico, ha llevado a proponer que dicho tipo de leucemia pudiera ocurrir como una consecuencia de una exposición retrasada a uno o a varios agentes infecciosos, durante la infancia. Una respuesta inmunológica anormal o mal regulada a una infección postnatal, promovería eventos genéticos secundarios y el desarrollo de la leucemia; esta es la clave de este modelo. El probable agente pudiera ser viral o bacteriano; mas el mecanismo de acción es directo, o sin mutación” (MacKenzie *et al*, 2006).
- “El segundo modelo predice que la leucemia es una rara respuesta a una mutación viral común bajo ciertas condiciones demográficas. Se ha mostrado

que el influjo que ejercen poblaciones nuevas sobre otras que previamente estaban aisladas, [...] está asociado con un incremento en la incidencia de leucemia infantil. Kinlen postuló que esto se debe a epidemias [locales] sin reconocer, debidas a infecciones por virus no identificados en tales poblaciones; y que estas epidemias llevarían a un incremento en la incidencia de leucemia.”
(*Ibidem*).

En dicho estudio, MacKenzie y colaboradores concluían en que un mecanismo directo, relacionado con una mutación genética, pareciera no ser tan común. Por otro lado, “Esto lleva hacia un mecanismo inmunológico indirecto, como una razón más plausible.” Todos los casos estudiados habían sido identificados como portadores del genoma del ADN putativo.

Existen tres hipótesis epidemiológicas que explican los mecanismos de infección. La primera de ellas toma en consideración la convivencia de los niños con otras personas, en tanto las otras dos se enfocan a sucesos infecciosos durante etapas clave de la vida del niño (McNally y Eden, 2004), y se mencionan a continuación:

1. Kinlen propuso que aquellas poblaciones que tienen un tipo inusual de mezclas poblacionales entre su gente, podría ocasionar un exceso de casos con leucemia aguda. El agente putativo podría ser una infección, y la leucemia sería una rara consecuencia por exponerse a este agente. En comunidades relativamente aisladas, una alta proporción de su población tiene mayores probabilidades de hallarse exenta de alguna infección. El repentino influjo de personas recién

llegadas llevaría a un nivel mucho mayor de contacto entre personas infectadas y personas vulnerables. Así, el incremento del riesgo de desarrollar leucemia se incrementaría para ambas poblaciones.

2. Greaves propone que la leucemia linfoblástica aguda de células precursoras de linfocitos B (un tipo de células que no han llegado a madurar en células B), ocurre como consecuencia de al menos dos mutaciones independientes. La primera de ellas ocurre en el útero o un poco después del nacimiento, y ocasiona clones de células preleuquémicas. Después de ello, Greaves propone que son infecciones comunes las que promueven la segunda mutación y/o proliferación. Además, infiere que un retraso a las infecciones a las que normalmente se expone el sistema inmunológico, podría llevar a un incremento en el número de células preleuquémicas susceptibles. En consecuencia, la oportunidad de que la segunda mutación crítica ocurra llevaría al desarrollo de leucemia.
3. Smith propone que el pico de máxima incidencia durante la niñez, (2 a 6 años de edad), se debe a una exposición a una infección en útero, y que este pico consiste principalmente en casos de leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B.

La incidencia de la leucemia aguda en niños tiene un comportamiento que muestra que esta enfermedad no se manifiesta homogénea sino heterogénea en el espacio geográfico; la presencia de estos vaivenes en el espacio está probablemente asociada con factores medioambientales. Además, la presencia de esta misma variabilidad en el

ámbito temporal pareciera coincidir con la hipótesis de que la leucemia tiene una etiología probablemente infecciosa. La prueba de Knox considera tanto el transcurrir del tiempo como la distribución de casos de una enfermedad. Las conclusiones derivadas de esta prueba, llevada a cabo en múltiples estudios de leucemia aguda infantil, parecen sugerir que la enfermedad transcurre como una típica epidemia de origen infeccioso. Puede ser que, efectivamente, los factores ambientales estén implicados en el desarrollo de leucemia aguda infantil.

2.3 Estudios sobre el origen infeccioso de la leucemia aguda infantil

En realidad, el análisis de conglomerados ha sido otra otra forma de abordar el tema de las infecciones y la leucemia infantil. De acuerdo a McNally y Eden (2004), si una infección está involucrada en la etiología de la leucemia infantil, entonces la distribución de los casos podría exhibir una agrupación, de éstos, en conglomerados de carácter espacial y temporal. Podemos decir que el comportamiento en tiempo y en espacio, de las infecciones, guarda relación con la distribución espacial y temporal de los casos. Sin embargo, hay que tomar ciertos cuidados. Extendiendo la definición de conglomerados, de McNally y Eden, un conglomerado espacio-temporal es un exceso de casos observados en un área geográfica pequeña y dentro de periodos de tiempo limitados. Además, este exceso de casos no puede ser explicado como un simple sobrepaso del número normal de casos esperados, dentro de este espacio o tiempo. Así, los conglomerados espacio-temporales pueden ser descritos como 'la agrupación

inesperada de casos de cualquier enfermedad tanto en tiempo como en espacio, en forma simultánea' (McNally y Eden, 2004). Lo inesperado de estas asociaciones podría deberse por cualquiera de las siguientes situaciones:

- Un pequeño número de localizaciones con un gran incremento de la incidencia dentro de un periodo corto (pero distintivo), de tiempo.
- Un gran número de localizaciones con un incremento moderado de la incidencia, dentro de un periodo limitado de tiempo.
- Una pequeña cantidad de "periodos de tiempo muy cortos", con un gran incremento de la incidencia en sólo algunas localizaciones.
- Un gran número de periodos de tiempo limitados con un incremento moderado de la incidencia en localizaciones limitadas.

Es común hallar estudios de conglomerados espacio-temporales que buscan dichas agrupaciones tomando en cuenta cuatro variables de los casos: lugar y fecha de nacimiento; y lugar y fecha del diagnóstico de la leucemia. McNally *et al*, en 2002, hallaron una asociación entre fecha y lugar de nacimiento en quienes tenían leucemia del tipo de precursores de células B. Birch, en cambio, halló la asociación entre lugar y fecha de diagnóstico (Birch *et al*, 2000). Existe discrepancia. Sin embargo, como ya se apuntó, desde el punto de vista de la evidencia molecular, cabe decir que la leucemia de precursores de células B presumiblemente está caracterizada porque durante su periodo *in utero* comenzó un estado preleuquémico en el niño (MacKenzie *et al*, 2006).

Cuando se detectan conglomerados, utilizar tanto la fecha y lugar de nacimiento, como la fecha y el lugar de diagnóstico, conlleva ventajas, puesto que con estos factores se puede interpretar la acción de los dos mecanismos de infección: el mecanismo directo (por fecha y lugar de diagnóstico) y el mecanismo indirecto (por fecha y lugar de nacimiento). Otros estudios que utilizaron estos factores para buscar conglomerados son los de Gustafsson y Carstensen (1999); y Gilman y Knox (1995).

La prueba de Knox es un estudio de conglomerados espacio temporales. En una revisión de otros varios estudios de conglomerados hecha en Estados Unidos, Clark concluyó que en los resultados de estos estudios podrían subyacer algunas formas de la etiología infecciosa de leucemias infantiles, además de linfomas (Heath, 2005). Entre los 50 conglomerados estudiados en Estados Unidos, ocho sugieren evidencia de origen infeccioso. En siete de las ocho comunidades, la ocurrencia de los casos está relacionada con la atención de los pacientes, o los hermanos, en escuelas particulares; o con la participación de las familias en iglesias en particular. En cinco, ocurrió un rápido incremento de población.

En general, la formación de conglomerados en pacientes con leucemia aguda se presenta en el rango de niños menor de un año de edad. Ello podría indicar que la leucemia aguda, y sobre todo, la leucemia aguda linfoblástica, está relacionada con el momento del nacimiento, o bien, con el periodo prenatal. Otras hipótesis apuntan a que el aislamiento geográfico, en donde no haya tantos contactos como en las ciudades, podría actuar como un factor de riesgo. Según un estudio francés de

heterogeneidad espacial, el riesgo de que un niño contraiga leucemia si vive en un lugar previamente aislado que ahora es receptor de inmigrantes, aumenta en razón de 1.23 a 5.98 veces (Bellec *et al*, 2006).

Considerando lo anterior, tendríamos que pensar que la distribución de casos de leucemia aguda, en la Ciudad de México, concuerda con su distribución heterogénea (no uniforme), en el espacio geográfico. El presente estudio solamente tomó en cuenta la información espacial, y su fin es hallar conglomerados espaciales. Si pudiera hacerse un análisis temporal, probablemente se hallarían resultados similares, en asociación a la variable distribución geográfica; mas, sin embargo, no se cuenta con una sucesión de datos lo suficientemente prolongada en el tiempo.

De acuerdo a Geoffrey M. Jacquez , el análisis de conglomerados espaciales juega un papel importante en la cuantificación de variables geográficas. "Es comúnmente usado en la vigilancia de la enfermedad, la epidemiología espacial, la genética de poblaciones, ecología del paisaje, el análisis de la delincuencia; y muchos otros campos". Continuando con sus aseveraciones, no obstante la variedad de usos, los principios subyacentes son los mismos: el enfoque probabilístico, la base del análisis de conglomerados espaciales (Jacquez, 2008).

Entre los métodos más conocidos para detectar conglomerados se pueden mencionar el de Knox, el de Mantel, y el de valor de K-functions, o vecino más cercano. Éstos utilizan a la vez coordenadas espaciales y temporales combinando de alguna forma lo

anteriormente mencionado para los otros métodos. En los últimos años ha habido un notable desarrollo en el surgimiento de métodos estadísticos específicos para la detección de conglomerados. Su importancia de la detección de conglomerados surge como estrategia para detectar en poco tiempo, pequeños focos epidémicos y evitar así su propagación, así como para identificar la etiología de las enfermedades para su prevención.

Con técnicas de detección de conglomerados espaciales se examina la cuestión de si los casos tienden a ubicarse cerca el uno al otro, en el espacio. Los estudios de conglomerados espaciales, al contrario de los espacio-temporales, o los exclusivamente temporales, no necesitan de series de datos estadísticos colectados en un periodo prolongado de tiempo. En el presente estudio se utilizó una forma especial de análisis, en donde se compara la distribución de una población de puntos georreferenciados contra otra. Estos puntos corresponden, en realidad, a la localización de niños enfermos con leucemia y a niños no enfermos con ella. Los primeros son llamados *casos*, mientras que, los segundos son llamados *controles*.

3. ANÁLISIS ESPACIAL

3.1 Epidemiología espacial

De acuerdo a Lawson (2001), “la epidemiología espacial atañe el análisis de la distribución espacial-geográfica de la incidencia de una enfermedad”. Las palabras *incidencia de la enfermedad* es una expresión conceptual empleada en el campo de las ciencias de la salud, sobre todo en epidemiología. Se refiere a la ocurrencia de nuevos casos de personas enfermas, o de algún problema de salud general, en un intervalo temporal; entendiendo el término ocurrencia bajo su acepción de acontecimiento. Es decir, la incidencia se refiere al acontecimiento de nuevos casos de personas con un problema de salud.

Lawson señalaba, en 2001, que la epidemiología espacial es una materia, o disciplina, cuyo interés concierne al uso e interpretación de los mapas para la localización de los casos de una enfermedad. Eso sí, aclaraba que era una definición en su forma más simple. Además, señalaba que todos aquellos asuntos relacionados con la producción de mapas y con el análisis estadístico de datos cartografiados, debían destinarse al estudio dentro de la materia. Por otro lado, él destacaba que la naturaleza misma de los mapas de las enfermedades asegura que muchos de los conceptos propios de la epidemiología juegan un papel importante en su análisis. Es notorio el valor de los mapas dentro de la labor epidemiológica, aunque, desde esta mirada, la epidemiología espacial pareciera quedar constreñida hasta este punto. Hay que remarcar el hecho de que sus alcances guardan relación con aquello que habitualmente se hace en el análisis espacial, en la corriente cuantitativa de la geografía. Con todo, el mismo autor

describió en su obra un detallado conjunto de tareas para el análisis espacial-geográfico dentro de la epidemiología.

De acuerdo a ello, el análisis epidemiológico espacial posee tres particularidades, inherentes al origen de sus datos. En primer lugar, el análisis espacial tiene en la estadística y, en particular, en la estadística espacial, la parte medular de su ejercicio. Esto se debe, de acuerdo al mismo autor, a que aquellos datos con la propiedad de ser georreferenciados pueden tener interrelaciones subrayadas por su localización, ya sea como datos individuales y sus atributos, o bien, de datos propios del espacio que les rodea. En segundo lugar, en epidemiología espacial generalmente los datos son discretos; es decir, no son datos cuantificables en una escala continua. Son, más bien, procesos interrelacionados en algún modo entre sí, es decir procesos **estocásticos**, tal como cuando se localizan casos de personas enfermas; y procesos asociados a distribuciones de probabilidad discreta, o dicho de otra manera, son procesos cuyos fenómenos tienen valores claramente separados. En último lugar, la naturaleza de toda la información utilizada en el análisis epidemiológico espacial lleva a la derivación de modelos y métodos relacionados a los estudios convencionales en Epidemiología (Lawson, 2001).

Las hipótesis utilizadas en el análisis de epidemiología espacial se pueden clasificar en tres clases muy amplias, de acuerdo a la particularidad de la distribución espacial del problema de salud en cuestión: mapeo de enfermedades, análisis ecológico, conglomerados de enfermedades (*Ibidem*). La hipótesis bajo estudio en este

documento se ajusta con el último grupo. En dicho grupo es frecuente, además, manejar una hipótesis de distribución nula, o simplemente la hipótesis nula. Esta denota la variación “normal”, dentro de lo que cabe esperar, de los casos de personas enfermas o con problemas de salud, como si acaso no hubiera ningún problema. La misma se compara contra una hipótesis de distribución alternativa. Esta última hipótesis es aquella que explica la diferencia en cuestión, y por la cual se hacen los estudios. En los estudios de conglomerados, esta diferencia se evidencia como un exceso de casos, como una ocurrencia “anormal”, mayor de lo esperado. Raramente se estudian aquellas situaciones en donde la diferencia es menor a lo “normal”. El término “normal” se entrecomilla debido a que no hay una variación estrictamente normal, sino que se asume a partir de la población subyacente, la propia del territorio geográfico (o también del intervalo temporal) bajo estudio (*Ibidem*).

“Los estudios de conglomerados de enfermedades, en epidemiología espacial, buscan en sus análisis agrupaciones ‘inusuales’ de enfermedades”. Los conglomerados, también conocidos frecuentemente bajo el término en inglés de *cluster*, en epidemiología espacial se refieren a agrupaciones de personas, de tal forma que estas personas se encuentran cercanas la una a la otra. Esta cercanía debe de ser significativamente más estrecha que una cercanía “normal”, bajo la ya mencionada hipótesis nula. Esta cercanía puede ser comprobada en varias dimensiones, es decir, no sólo existen conglomerados espaciales, sino también temporales y espacio-temporales. Este estudio sólo se enfoca a la dimensión espacial, sin tomar en cuenta la temporal. Los conglomerados espaciales se forman de personas quienes pasaron por

un problema de salud en sitios cercanos dentro de la ciudad; o del país; o cualquier territorio. Las consideraciones para determinar si un conglomerado realmente existe, o no, pasan por un criterio de escalas geográficas; o cronológicas, si es que hablamos de la dimensión temporal. Así, dentro de una gran ciudad, cercanías del orden de un kilómetro pueden servir para definir si existe el conglomerado. O bien, en un país como México, los investigadores tendrían la oportunidad de decidir si hallaron el conglomerado con estimaciones del orden de decenas de kilómetros. Caso contrario, si el territorio bajo estudio es sólo una colonia, entonces nada más podemos pensar en decenas de metros; y cuando mucho cien metros. Sucede lo mismo cuando se piensa en la dimensión del tiempo. Si el problema de salud es consecuencia de una exposición muy clara y definida, mas no inmediata, entonces las agrupaciones de casos son observables ya desde periodos en meses. Un ejemplo es el efecto de la radiación de Chernóbil sobre la prevalencia de niños con síndrome de Down en Bielorrusia (Zatsepin *et al*, 2007), cuyos resultados sugieren la formación de un conglomerado temporal de niños que nacieron con el síndrome, durante el mes de enero de 1987. Este conglomerado podría estar relacionado con la exposición a la pluma de radiación arrastrada por el viento, y fue confinado a un solo mes, enero. En estudios donde se vigilan brotes epidémicos, que suelen manifestarse en unos cuantos días, un conglomerado se podría hallar en una ventana temporal muchísimo menor.

Tango, en su libro *Statistical Methods for Disease Clustering* (Tango, 2010), clasificaba los estudios de conglomerados de acuerdo al abordaje geográfico del problema. Si la intención es reconocer la ocurrencia de un conglomerado, sobre un territorio y/o un

tiempo dado, entonces esta es una prueba general. Si, en lugar de ello, ya existe un punto prefijado, como un evento dado en una localización bien definida, entonces es una prueba enfocada. Para aclarar más el último punto, vale el ejemplo de la radiación en Chernóbil. El evento es el desastre nuclear, el lugar es la planta nuclear, y el conglomerado se busca alrededor de ese punto, después de ese suceso.

Por su parte, Lawson, clasifica estos dos modos de trabajo con otros nombres: como estudios generales de conglomerados, y como estudios específicos (Lawson, 2001). Sin embargo, se detalla aún más la definición de ambos conceptos: él precisa la utilidad de los estudios desde una mirada cartográfica. Un estudio general de conglomerados, viene a ser una valoración de un mapa por completo, para averiguar si en dicho mapa hay conglomerados. Si la hipótesis nula es cierta, en el mapa no debería de observarse ninguna diferencia en la distribución de la enfermedad, dado que dicho mapa en realidad representaría la variación normal, esperada, en la enfermedad, de acuerdo a la distribución poblacional del territorio representado. La explicación en la hipótesis alternativa debería, entonces, proveer algunos mecanismos específicos para entender las agrupaciones que el mapa vaya a evidenciar. Es decir, que haya una noción preconcebida de cómo se dan estos conglomerados. Además, explica que este tipo de estudios también pueden ser llamados como no específicos, ya que en realidad no se quiere para identificar en dónde se encuentran los conglomerados, sino, en realidad, sólo pretenden identificar si existe un modelo, un patrón de agrupamiento en conglomerados (*Ibidem*). El presente estudio es un ejemplo de este tipo de estudios,

pues primero se identificó a los niños que participaban de un conglomerado espacial; pero hasta después, y por otra vía, se localizaron.

Por otro lado, un estudio enfocado de conglomerados, tal como Tango lo conceptualiza, es un estudio específico de conglomerados. En este tipo de estudios, la localización de cualquier conglomerado, si es que existe en el mapa, es un asunto de primera importancia. Podría conocerse la localización, fija, y la incidencia de la enfermedad; pero con la característica de que su elucidación podría girar alrededor de aquellos lugares que son objeto de sospecha, en parte debido a la relación que ambas partes guardan por su ubicación. Muchas veces esta relación se señala como una interacción causa-efecto. Él puntualizaba una diferencia: cuando la localización de los posibles conglomerados es prevista a priori, entonces es un estudio específico enfocado; cuando se desconoce la posible ubicación, es un estudio específico no enfocado.

Es sumamente importante, por ser epidemiología espacial, que dentro de todas las técnicas y métodos explicados, las consideraciones epidemiológicas, propias del ejercicio de la Epidemiología, sean tomadas en cuenta. De manera tal que si se estudia la incidencia de alguna enfermedad o problema de salud, el concepto de variación normal de la incidencia, desde un punto de vista estadístico, pueda ser atendido por alguno de los múltiples modelos presentes en la disciplina epidemiológica. Y al mismo tiempo, el método utilizado debiera ser apropiado para el análisis de datos discretos y georreferenciados.

3.2 Limitaciones

Desde la disciplina epidemiológica, dos errores importantes, entre otros, podrían ocurrir en este tipo de estudios: la falacia de agregación, y la falacia ecológica. La primera está definida, de acuerdo a Porta, en su diccionario de términos epidemiológicos, como:

- 1) Falacia de agregación: la aplicación errónea de una explicación causal a nivel de individuos, cuando esta fue observada como una relación a nivel de grupos. Está considerada como un tipo de falacia ecológica (Porta, 2008).
- 2) Falacia ecológica: tiene dos acepciones. La primera acepción es muy parecida a la ya mencionada falacia de agregación, y a veces aquélla es tomada como sinónimo de esta. La segunda acepción, más detallada, lo define así: un error de inferencia, debido a la equivocación para distinguir entre diferentes niveles de organización. “Una correlación entre variables que están basadas en características de un grupo –ecológicas–, no se reproducen necesariamente entre variables basadas en características de individuos; una asociación que se dé en un nivel podría desaparecer en el otro, o aún estar invertida” (*Ibidem*).

Dicho de otro modo, las conclusiones, hasta no comprobarse lo contrario *por otros* diseños de investigación, han de limitarse a inferencias de escala poblacional. Cuando se emplea en conjunto con un estudio de casos y controles, es valiosa la implementación de ajustes de control en el planteamiento del problema de un estudio de conglomerados. La formulación de hipótesis que promueve dicho empleo, puede

traer como consecuencia muchas más aplicaciones inmediatas, por su identificación de factores de riesgo (Birch *et al*, 2000).

Otra limitante del estudio llevado a cabo en el presente trabajo, es que las explicaciones infecciosas del hallazgo de conglomerados, se han dado a *conglomerados espacio-temporales*. El trabajo aquí presentado es un estudio de detección de *conglomerados espaciales*. Un conglomerado espacio-temporal tiene como ventaja el que las asociaciones entre los casos, al estar cercanos a la vez tanto en uno como en otra dimensión, puede aportar explicaciones que detallen la coincidencia de la incidencia de la leucemia en un tiempo y en un momento determinados. Esta característica es propia, también, de eventos infecciosos. Por otro lado, cuando sólo hablamos de conglomerados espaciales, las posibles causas de estos conglomerados sólo pueden ser ambientales. Las explicaciones detrás de su formación hay que buscarlas en un factor de índole espacial. Si bien las enfermedades infecciosas poseen una expresión espacial, los probables motivos implicados pueden ser otros.

Una limitante constante es la falta de información. A veces es necesario trabajar con este inconveniente que, además, influye en un sesgo. Este sesgo puede reportarse y advertirse, con tal de que la información dada sea algo fiable. Por ejemplo, debido al desconocimiento de los datos de aquellos trabajadores que llegaron al área de estudio hasta antes de 1983, y la falta de información de otros datos, los resultados pudieran estar sesgados (Botou *et al*, 2002).

Otra limitante es la naturaleza geográfica e histórica con que debe de auxiliarse el investigador al hacer las interpretaciones. Analizar información retrospectiva, conlleva riesgos. Por ejemplo, utilizar datos de mortalidad en niños con LA, pareciera sesgar; podría no ser apropiado para hacer estudios de conglomerados, por la diferencia entre la fecha de inicio de la enfermedad y la fecha de muerte, variable entre los distintos casos; y porque es probable que las personas se muevan entre el momento de inicio y la muerte (Glass y Mantel, 1969).

Si no se tiene cuidado, se puede cambiar de unidad de análisis, desde la población hasta el territorio. En sí esto no está mal, mas las pruebas no deben de combinarse como si no pasara nada. Por ejemplo, Bellec y colaboradores (2006) hicieron un análisis espacial, descartando el análisis poblacional; y los resultados obtenidos están adecuadamente interpretados desde una lógica espacial, enfocada en los territorios bajo estudio. Hasta después fue explicado su significado para las poblaciones. Relacionado con ello, entre los retos que se han abordado poco, las cosas que constituyen un reto son: estudiar áreas pequeñas; estudiar áreas muy grandes, tal como un país; y utilizar marcadores biológicos para comprobar factores de riesgo. Un ejemplo de las limitaciones tanto geográficas como históricas es la definición de límites para obtener resultados significativos, tanto espaciales como temporales. El peligro está en que se pueden dejar afuera de los resultados esperados a varios casos que sí están vinculados. Una de las pruebas, la prueba de Knox, muestra esta deventaja (Birch *et al*, 2000).

Según una prueba, conocida como Prueba de Moran, los límites de índole espacial pueden producir un sesgo en las pruebas de correlación. El método de Rogerson indica algo similar. Podría deberse a la dificultad de hallar diferencias en un área geográfica pequeña. Esto es una desventaja en casos tales como una ciudad, en donde utilizar espacios de análisis muy grandes significa hallar una variabilidad enorme; pero, por otro lado, para un padecimiento difícil de encontrar como la leucemia, encontrar casos en una superficie chica es difícil. Como se ve, también por esta razón se trabaja con casos existentes y, elegir entre uno u otro método no es tan conveniente como combinar varios métodos, igual que en los últimos trabajos hechos al respecto. Lo mismo se puede decir de la prueba de Knox, que encuentra dificultades, y además de tipo metodológico, al limitarse con áreas muy pequeñas.

Por último, no todos los estudios llevados a cabo terminan detectando la presencia de conglomerados. En parte se debe a la utilización del método incorrecto, o a que el tamaño de la muestra o la elección de ésta, no son los adecuados. Esto ya ha sido reportado con Glass y Mantel (1969); y los franceses muestran, empíricamente, que es mejor asegurarse de múltiples formas de que realmente ninguna asociación quede sin detectar. El trabajo del inglés Birch y colaboradores (2000) también hace una advertencia similar.

3.3 Conglomerados y leucemia aguda infantil

El análisis de conglomerados en Epidemiología está generalmente tipificado como un análisis ecológico; pero no es un estudio ecológico en sí, y cabe dentro del campo del llamado *análisis espacial epidemiológico*. Los hallazgos de un estudio de conglomerados pueden ser interpretados bajo un contexto temporal y espacial. Debe de entenderse que este estudio describe unidades geográficas e históricas, y no a individuos o poblaciones *per se*. Si bien sus resultados hacen referencia a estas últimas, las interpretaciones dadas deben de colocarse en una línea temporal o en un territorio geográfico.

Un conglomerado, o *cluster* como ya se dijo, se define como la aparición de un número de casos de una enfermedad en cantidad superior a lo que cabría esperar para un determinado grupo de población, en un área geográfica y un período de tiempo determinados. Para precisar aun más la definición es necesario dividirla en tres: 1) se denomina conglomerado espacial o geográfico a un exceso de casos en un área geográfica, que puede ir desde un pequeño poblado hasta todo un continente; 2) un conglomerado temporal es un exceso de enfermos diagnosticados muy cercanos en tiempo; y 3) un conglomerado espacio-temporal es un exceso de casos en ambos escenarios: espacio y tiempo. Para que exista un conglomerado en espacio-tiempo tiene que ocurrir que los casos cercanos geográficamente coincidan con los casos cercanos en tiempo.

Este estudio no debe confundirse con el estudio de análisis *por* conglomerados. Ambas técnicas se asemejan sólo en la búsqueda estadística de agrupaciones en conglomerados (*clusters*) de los elementos bajo estudio. Sin embargo, su objetivo es diferente, puesto que el primer tipo de estudio, y del cual hablamos en este texto, tiene consideraciones de tipo geográfico; mientras que, el segundo, sólo busca la fuerza del vínculo entre términos, ideas o conceptos interrelacionados. La distinción entre ambas técnicas es todavía más ambigua dado que es frecuente hallarlas bajo un mismo nombre, anglosajón, de *cluster analysis*, de forma indistinta (Mejía-Aranguré *et al*, 2011).

Tango, en 2010, decía “En la búsqueda de evidencia de si una enfermedad, como la leucemia, es de hecho una enfermedad infecciosa y, por lo tanto, de etiología viral, el interés se centrará en saber si los casos se agrupan en conglomerados” (Tango, 2010). Específicamente, un análisis de conglomerados espacio-temporales. McNally y Eden aclaraban, desde 2004, que si las infecciones estaban implicadas en la etiología de leucemia infantil, entonces la distribución geográfica de estos niños mostraría una agrupación en un espacio, y bajo un tiempo, determinados; es decir, formarían las ya mencionadas agrupaciones espacio-temporales, pues dichos niños están actuando *dentro de* un tiempo y de un espacio dado, común para todos ellos (McNally y Eden, 2004).

Si, por otro lado, sólo consideramos la dimensión espacial, entonces hablamos de un *conglomerado espacial*. Un conglomerado espacial busca asociaciones entre individuos

distribuidos en un espacio geográfico. La presencia de un conglomerado espacial podría implicar la presencia de un factor ambiental en la etiología de la enfermedad (McNally, 2010). Un ejemplo de ello viene de la medicina veterinaria. Poljak *et al* (2007), publicaron un estudio sobre influenza en cerdos. Utilizaron el método de Cuzick y Edwards para ello. Buscaron varios conglomerados, mas sólo hallaron resultados significativos con dos de las cepas, para los tipos de influenza H3N2 Sw/Col/77 y H3N2 Sw/Tex/98, en una zona cercana a una región con aislamiento documentado de influenza aviar. La fuente del contagio de estos tipos de influenza en manadas de cerdos, es un factor atribuible al ambiente, desde una perspectiva epidemiológica, dado que en apariencia se debió a la cercanía que mantuvo esta manada con las aves que antes habían padecido influenza aviar.

Por otro lado, los conglomerados temporales se definen como la agrupación irregular de casos de cualquier enfermedad en el tiempo. La comprensión de este tipo de conglomerados sigue una lógica parecida a los de índole espacial, mas sus resultados se interpretan dentro del plano del tiempo cronológico.

Cunado se habla sobre conglomerados y leucemia en niños, McNally y colaboradores reportaron conglomerados cuando éstos se buscaban bajo las variables de fecha y lugar de nacimiento, en casos de leucemia (McNally *et al*, 2002). Mulder y otros hallaron conglomerados en torno a factores ambientales; los casos se agruparon cuando se analizó por exposición a derivados del petróleo y pesticidas; e incluso se halló una relación entre haber nadado en un estanque contaminado con un derrame

de petroquímicos en años previos (Mulder *et al*, 1994). El equipo de Petridou halló correspondencia entre las edades de los casos y su lugar de residencia; mientras que en áreas urbanas había conglomerados de niños entre 0 y 4 años; y excluyendo a los mayores de 5 años, en las zonas rurales la edad debía ser superior (Petridou *et al*, 1996). En Inglaterra, el equipo de Birch halló conglomeraciones a partir tanto de la fecha y el lugar de nacimiento de los casos, así como entre la fecha y el lugar del diagnóstico de los mismos (Birch *et al*, 2000). Gustafsson y Carstensen, en contraste, descartaron las agrupaciones en conglomerados según el lugar y la fecha del diagnóstico; pero sí los hallaron por fecha y lugar (Gustafsson y Carstensen, 1999). Gilman llegó a resultados similares, encontrando conglomerados según fecha y lugar de diagnóstico; y fecha y lugar de nacimiento, con el extra de que, además, pudo descartar conglomerados en cánceres de tumores sólidos (Gilman, 1995). Por último, Alexander, quien buscó y halló conglomerados con variables definidas desde otra perspectiva: casos susceptibles y casos infectados (Alexander, 1992).

También existen estudios de conglomerados, de casos de leucemia, cuyos resultados han sido negativos. En Francia, Bellec no halló casi nada en un estudio para el cual utilizó información de escala nacional, con todo y que utilizó varias técnicas de detección de conglomerados: Potthoff-Whittinghill, Moran, Knox y Kulldorff (Bellec *et al*, 2000). Dockerty y colaboradores (1999), y Alexander y colaboradores (1990), no hallaron nada cuando sólo se basaron en puros datos geográficos, demográficos y de diagnóstico. Es cierto que existen limitaciones en este tipo de estudio; mas, de forma

específica, ya desde 1970 se advertía que una serie de casos, durante un periodo largo, podría llevar a una detección de naturaleza artificial (Klauber y Mustacchi, 1970).

La posible etiología infecciosa de la leucemia aguda se ha revisado, también, desde otros diseños de estudio. Wartenberg y otros, en 2004, trataron de estudiar el origen infeccioso de la leucemia, probando una hipótesis desarrollada para tal efecto (hipótesis de Kinlen). El estudio se hizo desde un punto de vista ecológico. Este tipo de estudios está caracterizado porque sus inferencias sólo pueden ser aplicada hasta una escala ambiental, y no pueden hacerse afirmaciones categóricas de causalidad sobre la población que se esté estudiando. Otro estudio ecológico, llevado a cabo por Knox y Gilman (1997), reveló alguna asociación entre la prevalencia de cánceres infantiles (incluida la leucemia) con la distribución geográfica de contaminantes atmosféricos. En un tercer estudio, también ecológico (Sans *et al*, 1995), hubo una comparación entre casos de personas con distintos cánceres (y de distintas edades), en una ciudad de Gales. Cabe destacar que dentro de la muestra había niños con leucemia. Hipotéticamente esperaban que la prevalencia de cánceres decreciera conforme las personas se encontraran a mayor distancia de un foco de contaminación (industria petroquímica). Hubo una correspondencia inversa entre la distancia y la incidencia de algunos cánceres; mas no de la incidencia ni de la mortalidad de leucemia.

Como puede apreciarse, la relación entre factores ambientales y el desarrollo del cáncer, entre ellos la leucemia, es constantemente estudiada; y los resultados, lejos de desalentar su búsqueda, incitan mayor investigación. Si bien los estudios denominados

ecológicos parecen no inclinarse en favor de que la exposición a la actividad industrial promueve el desarrollo de leucemia infantil, otros estudios apoyan la hipótesis de una etiología infecciosa.

Los estudios de Lehtinen *et al* (2003), Bogdanovic *et al* (2004), Roman *et al* (2006), Gilham *et al* (2005), buscan asociaciones entre agentes virales y el desarrollo de leucemia. Son estudios de casos y controles. Lehtinen hipotetizó sobre una infección en útero, con Epstein-Barr y virus del herpes humano. No hubo resultados significativos. Bogdanovic analizó la relación entre el virus Epstein-Barr y su reactivación en la madre, mostrando una probable asociación con la anemia aguda linfoblástica infantil. Roman halló relaciones positivas entre la incidencia de las enfermedades generadas por estos virus, con la leucemia. Gilham suponía que una exposición grande a infecciones, cuando el niño convive en guarderías, estaba relacionada con una protección que disminuía el desarrollo de leucemia infantil; sus resultados le llevaron a concluir con que una menor exposición a infecciones en los primeros meses de vida del niño, aumenta el riesgo de desarrollar leucemia aguda linfoblástica.

El estudio de conglomerados sugiere causas etiológicas diversas. Lo interesante está en que estas causas se pueden comprobar posteriormente. Así, los estudios de análisis de conglomerados frecuentemente se combinan con un estudio de casos y controles. Esto confiere a los resultados obtenidos mayor relevancia, puesto que mide relaciones entre factores de riesgo y la enfermedad (Dockerty *et al*, 1999; Knox, 1994; Smith,

1991; Morris, 1990; Mulder *et al*, 1994). Además, las técnicas de detección de conglomerados se pueden comparar entre sí para un mismo estudio, situación que cubre debilidades de unas técnicas por las fortalezas de otras (Wheeler, 2007; Bithell *et al*, 1994; Bellec *et al*, 2006).

Cuando se encuentran distribuciones espaciales inusuales, se pueden averiguar las implicaciones etiológicas de las mismas (Alexander *et al*, 1990). Igualmente, con un estudio de conglomerados se pueden evidenciar factores multicausales. Bellec apoyó la hipótesis de que el aislamiento geográfico de una comunidad y la baja densidad, posiblemente combinada con la mezcla de poblaciones distintas, podría jugar un papel muy importante en la incidencia de leucemia. No se hubiera podido argumentar que el aislamiento geográfico puede ser considerado como un factor de riesgo utilizando otra técnica. No obstante, el mismo autor señala precauciones, no para desacreditar lo primero, sino como nuevas preguntas de investigación: "Sin embargo, es difícil determinar si este fenómeno fue específico para un grupo de edad o diagnóstico. Futuros modelos estadísticos podrían permitir investigarlo más allá y comprender mejor estos hallazgos, especialmente el papel que juegan la densidad de población y la mezcla poblacional." (Bellec *et al*, 2006). Hay más autores quienes concluyen en resultados similares (McNally *et al*, 2002).

4. METODOLOGÍA

4.1 Metodología

4.1.1 Criterios de inclusión de casos

El estudio incluyó todos los niños diagnosticados con leucemia aguda linfoblástica en el Distrito Federal entre las fechas del 1ero de enero de 2006 , hasta el 31 de diciembre de 2007. Fueron localizados y registrados a través de visitas continuas en los hospitales encargados de proveer atención médica a niños con este tipo de enfermedades, que son de tercer nivel. En el Distrito Federal, los hospitales encargados de dar atención médica de tercer nivel, y que atienden niños con leucemia, son nueve:

- Del Instituto Mexicano del Seguro Social: Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital del Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General Dr. Carlos McGreror Sánchez Navarro (antiguo Gabriel Mancera)
- Del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
- De la Secretaría de Salud: Instituto Nacional de Pediatría, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Hospital General de México, Hospital Juárez de México
- De la Secretaría de Salud del Distrito Federal: Hospital Pediátrico de Moctezuma

En la Ciudad de México hay trece hospitales equipados para tratar niños con LA; además de los nueve hospitales anteriores, existen dos hospitales más de PEMEX, el Hospital Militar de México, y el Hospital Regional No. 25, adscrito al IMSS (Pérez-

Saldivar *et al*, 2011). Se ha determinado que en estos hospitales no se han tratado niños con leucemia.

También se sabe que algunos niños con leucemia son atendidos en hospitales del sector privado. Sin embargo, se ha estimado que el sector público, correspondiente a los hospitales de este estudio, atienden a cerca del 97.5% de los casos de LA de la Ciudad de México (Fajardo-Gutiérrez *et al*, 2002).

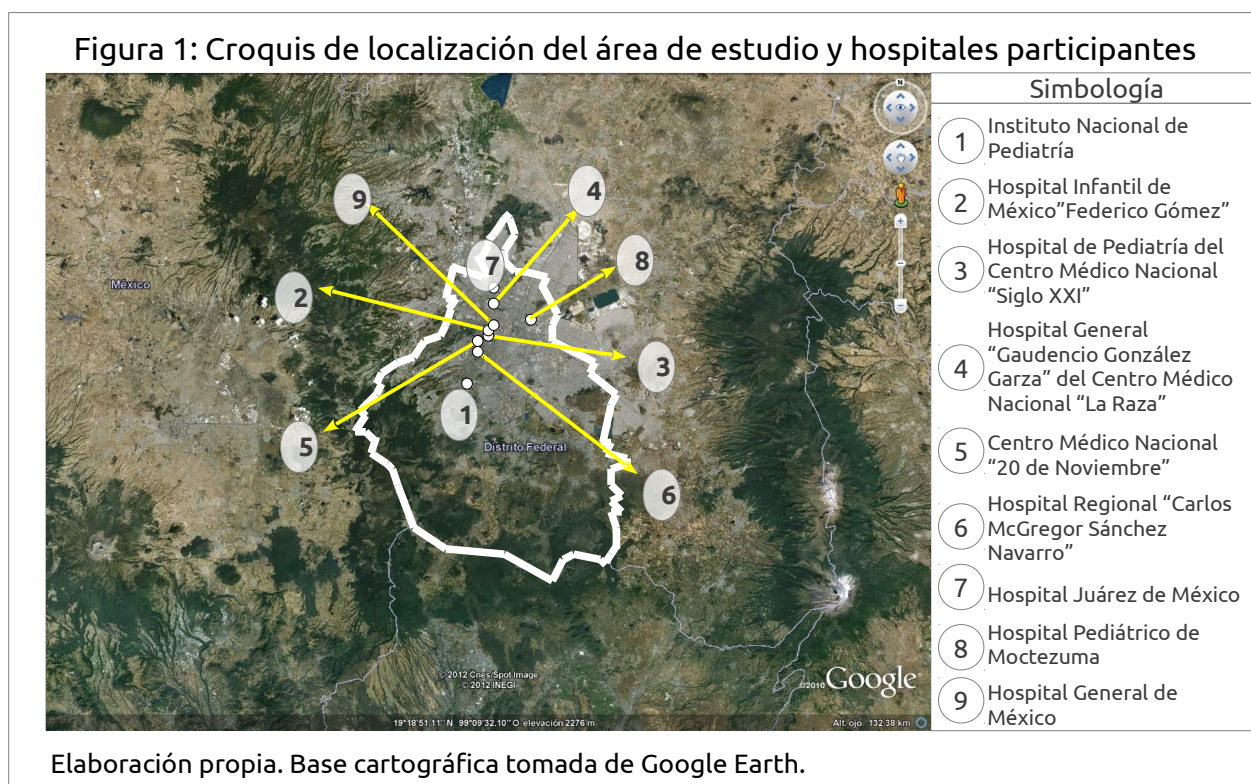
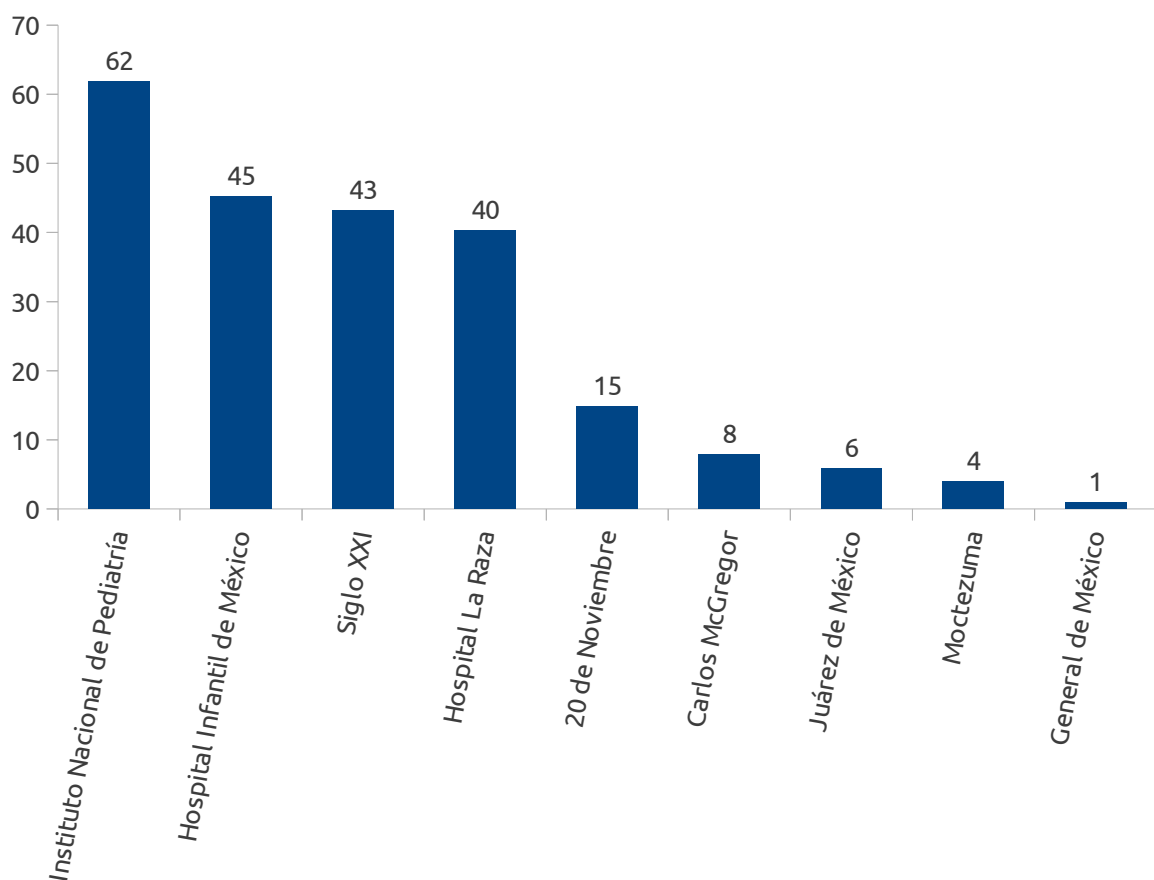


Figura 2: Gráfica de niños con leucemia por hospital de procedencia, 2006-2007



De acuerdo a Pérez-Saldivar (2011), los hospitales públicos contribuyeron con niños enfermos de leucemia en las siguiente proporciones, en orden descendente: Instituto Nacional de Pediatría (SSA), el 27.6%; Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (SSA), el 20.2%; Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" (IMSS), el 19.3%; Hospital General "Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza" (IMSS), 18.0%; Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" (ISSSTE), 6.6%; Hospital Regional "Carlos McGregor Sánchez Navarro" (IMSS), 3.5%; Hospital Juárez de

México (SSA), el 2.6%; Hospital Pediátrico de Moctezuma (SSDF), un 1.8%, y Hospital General de México (SSA), 0.4 %.

Un total de 224 casos incidentes, niños entre 0 y 17 años, hombres y mujeres, fueron identificados. Se buscaron prestando atención a sus edades, a su sexo, al tipo de leucemia y al domicilio postal donde vivían al momento en que fue hecho el diagnóstico con leucemia. Pudiera ser que algunos niños no se encontraron, pero el número debiera ser muy pequeño dada la regularidad en la incidencia de niños con leucemia en los años que se han registrado los casos. Esta subestimación, pequeña, no compromete la validez de los resultados.

4.1.2 Criterios de inclusión de controles

Los controles elegidos son niños y niñas residentes de la Ciudad de México y que fueron localizados en clínicas y hospitales por un problema de salud. Los controles nunca debían de tener leucemia, de ningún tipo. Tampoco debían de tener un diagnóstico de cáncer de ninguna clase. No debían de presentar malformaciones genéticas ni enfermedades alérgicas, como asma.

Se localizaron, 224 niños control, atendidos en hospitales pertenecientes a las mismas instituciones de gobierno. Generalmente son niños que se atienden en hospitales de menor jerarquía administrativa (de segundo nivel), o en clínicas de salud de atención médica básica (primer nivel).

Los casos y los controles se parearon de uno a uno; es decir, se tomó un control por cada caso localizado. Para hacerlo, los controles tienen características similares a los casos, y se tomaron en cuenta estos factores: sexo, edad e institución de salud que tuvieran los casos. Esta práctica se hace a fin de que disminuya la posibilidad de que dichos factores se relacionen estadísticamente con el resultado, lo cual arrojaría un resultado sesgado, mucho más difícil de interpretar, e incluso espúreo. La técnica exige balancear de esta manera la comparación entre los casos y los controles. El sexo y la edad son características sociales que casi siempre deben ser tomadas en cuenta, ya que los niños y las niñas son diferentes, y las enfermedades, a lo largo de la vida de las personas, también van cambiando. El pareamiento por institución de salud toma en cuenta dos cosas: el nivel socioeconómico de la familia atendida, y la proximidad geográfica de los derechohabientes.

4.1.3 Localización geográfica de casos y controles

Las direcciones de los domicilios donde residían los niños al momento del diagnóstico, tanto con los casos como con los controles, se utilizaron coordenadas UTM para georreferenciar a los niños. Las coordenadas fueron determinadas a posteriori, durante el año 2011, y se utilizó el servicio cartográfico provisto por Google Earth. La exactitud de las coordenadas en este tipo de estudios no es un criterio de primerísimo orden. Otros estudios han reportado que en lugar de localizar con toda precisión las coordenadas del domicilio reportado, utilizan los centroides de la zona postal a la cual corresponderían, relegando hasta un segundo lugar dicha exactitud. Por otro lado, es común que la población general desconozca con precisión las calles alrededor de sus

propios domicilios. Al parecer, el dominio de los nombres de las calles que rodean su manzana es, cuando menos, conocido sólo parcialmente entre la población. Esto trajo como consecuencia muchas dificultades al momento de localizar cada casa, no obstante los padres hubieran provisto datos como el color de la fachada de la casa y el color de la puerta. Constantemente los padres confundían las calles inmediatas entre las cuales se localiza su cuadra, con las avenidas importantes más próximas, sin importar que estas avenidas estuvieran distantes incluso 500 metros o más. O bien, en lugar de referenciar las dos calles que perpendicularmente intersectan la suya propia, nombraban las calles paralelas a esta, las de las cuadras vecinas. Por otro lado, también era frecuente no hallar la numeración de los hogares, sobre todo en colonias y barrios viejos, donde suele estar desordenada. No era raro encontrar combinaciones de números viejos con nuevos; incluso se detectaron calles con nombres cambiados, pero la población aún utiliza los nombres viejos. Cuando esto sucedía, los domicilios se ubicaron hipotéticamente en el centro de la cuadra o, en los casos más extremos, en el centro de la colonia, y entonces se determinaron sus coordenadas.

4.1.4 Temporalidad de los datos

Tanto los niños control como los niños caso, y sus padres, fueron entrevistados con el mismo cuestionario. Los niños caso Los niños control no debían de presentar alguna enfermedad infecciosa que los hubiera llevado al hospital, o alguna malformación genética, dada la posibilidad de que tanto las mutaciones genéticas como las infecciones estén implicadas el desarrollo de la leucemia. La diferencia entre ambos grupos es que, mientras los niños caso fueron colectados entre 2006 y 2007, para los

controles se necesitó un periodo bastante mayor, desde 1998 hasta 2011. Uno y otro grupo se georreferenciaron, niño por niño, independientemente de la fecha de diagnóstico de los casos, o de la fecha de entrevista de los controles.

La diferencia entre los periodos de colecta de información de todos los niños del estudio implica lo siguiente. Un conglomerado temporal detecta grupos de objetos o de individuos cercanos en el tiempo, lo cual se puede atribuir a que un factor expresado en un momento dado pudiera ser una causa común como para que se halla formado este grupo. Cuando el conglomerado ya no es sólo temporal, sino espacial también, entonces se habla de que este factor se expresó durante un periodo específico, con una localización determinada. Esta condición manifiesta un suceso epidémico. Por suceso epidémico entendemos un fenómeno que guarda en sí los tres principios de la epidemiología: un tiempo, un lugar y una, o unas, personas. Si nos olvidamos de la dimensión temporal, entonces el conglomerado es sólo espacial, y significa que algún factor del ambiente indujo la creación de dicho grupo. Para el presente estudio, estamos diciendo que, independientemente del momento cuando ocurrió el desarrollo de la enfermedad, detrás de los conglomerados espaciales de la Ciudad de México se encuentra un factor ambiental. Este factor tiene una expresión geográfica tal vez oculta, es decir, no evidente. Suponemos que este factor es, probablemente, una enfermedad, o unas enfermedades infecciosas.

Debido a la enorme discrepancia entre la ventana temporal de los datos de los casos, contra los datos de los controles, nosotros no podemos detectar conglomerados de

acuerdo a una dimensión temporal, ya que no comparten un tiempo en común. Sin embargo, sí podemos hacerlo espacial, ya que sí comparten un espacio común, que es el Distrito Federal.

4.1.5 Método de Kulldorf

Existen varias técnicas de detección de conglomerados espaciales. Una de ellas utiliza el método ideado por el Dr. Martin Kulldorf para la detección de conglomerados. El software utilizado para detectar conglomerados fue SaTScan, un software un software gratuito que analiza los datos espaciales, temporales y espacio-temporales utilizando el método Scan para analizar datos espaciales, temporales o espacio-temporales (<http://www.satscan.org/>). Se hizo un análisis puramente espacial, utilizando un modelo denominado de Bernoulli, sin tomar en cuenta la ventana temporal, bajo el esquema de casos y controles.

La distribución geográfica de niños con leucemia, en el Distrito Federal, es un fenómeno de datos estadísticos discretos. Cada niño es un evento bien localizado en el espacio geográfico. Como decía Lawson (2001), una de las características que inequívocamente definen el estudio de la epidemiología espacial, es que los datos capaces de ser mapeados son frecuentemente discretos. Y la localización de niños con leucemia, propia de este estudio, es un dato capaz de ser representado espacialmente en un mapa.

Los datos estudiados fueron los domicilios de los niños al momento de ser diagnosticados. A los niños caso se les preguntó dónde vivían hasta un año antes de haber sido diagnosticados con leucemia aguda; y a los niños control se les preguntó dónde vivía cuando fueron entrevistados, hasta un año antes de esa fecha. Estas direcciones fueron localizadas. Este fenómeno tiene una distribución estadística de Bernoulli, cuyos resultados son sólo de dos tipos. En la teoría de probabilidad y estadística, un ensayo de Bernoulli es un experimento aleatorio en el que sólo se pueden obtener dos resultados. En este estudio sólo existen dos opciones: número de localizaciones de casos, y número de localizaciones de controles.

La metodología elegida es el método de Kulldorf para la detección de conglomerados espaciales regionales. El calificativo *regional* denota que los eventos tienen una distribución geográfica dispersa por el espacio, sin estar sujetos a un hecho o fenómeno específicamente localizado. El método de Kulldorf utiliza una lógica geométrica: estima la cantidad de localizaciones de algún fenómeno dentro de una área de forma circular, o ventana circular. Cuando compara la cantidad de casos contra cantidad de controles, como en el presente estudio, utiliza en su análisis el principio de Bernoulli. Calcula el número de eventos esperado, con los datos tanto de casos como de controles, y después compara este número, condicional, contra el número de eventos hallados en el estudio. La interpretación de los resultados está establecida en las siguientes hipótesis:

- La hipótesis nula, o *condición de nulidad*, expresa que el número hallado de casos observados es igual al número esperado. La hipótesis alterna, o H_0 está anotada como a continuación:

$$H_0: E(N(Z)) = e(Z), \text{ en todos los } Z$$

- La hipótesis alterna, H_1 , expresa que el número hallado de casos observados es mayor que el número de casos esperado. H_1 :

$$H_1: E(N(Z)) > e(Z), \text{ en algunos } Z$$

Donde Z denota las ventanas circulares colocadas en el centroide de una región N ; esta es el territorio por el que se distribuyen los niños del estudio, en el Distrito Federal. $N(Z)$ es el número de casos aleatorio (o número de niños hallados en el estudio). $e(Z)$ denota el número de casos esperados dada la *condición de nulidad*. Esta condición de nulidad es la especificada en H_0 , y en palabras significa que el número hallado de casos en el estudio nunca fue diferente al número esperado, dentro de ninguna de las áreas circulares consideradas en el estudio. El número esperado es una cantidad estimada durante el proceso. Las áreas circulares son muchas, al menos una por cada niño involucrado en el estudio.

Estas áreas son algoritmos computacionales, y toman en cuenta la localización geográfica y los vecinos más cercanos alrededor de cada niño. Los cálculos consisten en contar el número de vecinos (otros niños), hallados dentro de círculos trazados paulatinamente en derredor de cada paciente. Si el número hallado de niños es mayor

al esperado, se considera la existencia de un conglomerado. La hipótesis alternativa sostiene, por su parte, que cuando menos algunas áreas circulares, de todas las que se computaron, sí tuvieron este número mayor de casos.

Sin embargo, el cálculo continúa, puesto que no sólo se determina una cantidad de casos mayor a lo esperado, sino que se calcula su significancia estadística. Para esto, el método de Kulldorf se auxilia de la técnica de Montecarlo, un proceso iterativo que permite evaluar expresiones matemáticas complejas. De allí el empleo de computadoras. SaTScan calcula el valor de p de los conglomerados más probables con una prueba de razón de verosimilitud y, posteriormente, repite el análisis con la técnica de Montecarlo. La prueba de razón de verosimilitud más probable es la que determina el valor de p (Wheeler, 2007).

El paquete utilizado fue SaTScan, un software un software gratuito que analiza los datos espaciales, temporales y espacio-temporales utilizando el método Scan para analizar datos espaciales, temporales o espacio-temporales. El método de Kulldorf está basado sobre el método estadístico de Scan (Scan Statistics, en inglés), o simplemente Scan. Esta técnica está caracterizada porque tiene varias potenciales aplicaciones. Ha sido diseñada para localizar un exceso localizado de eventos y, además, para probar la significancia estadística de este exceso de eventos (Kulldorf, 1999). Históricamente, el método de Kulldorf ya ha sido desarrollado y aplicado para estudiar las diversas dimensiones de los conglomerados que existen. Se utiliza para buscar conglomerados espaciales, temporales y espacio-temporales (Tango, 2010).

Este estadístico, provee, además, resultados cuando se buscan conglomerados espaciales cuya formación se debió a un fenómeno puntual; y conglomerados espaciales, cuya formación se debió a algún fenómeno de distribución regional, dispersa en el espacio, y no puntual o polar. Kulldorf llevó más allá las posibilidades de la técnica y puede ser utilizada para estudiar conglomerados cuya distribución espacial siguen una distribución de Poisson o de Bernoulli.

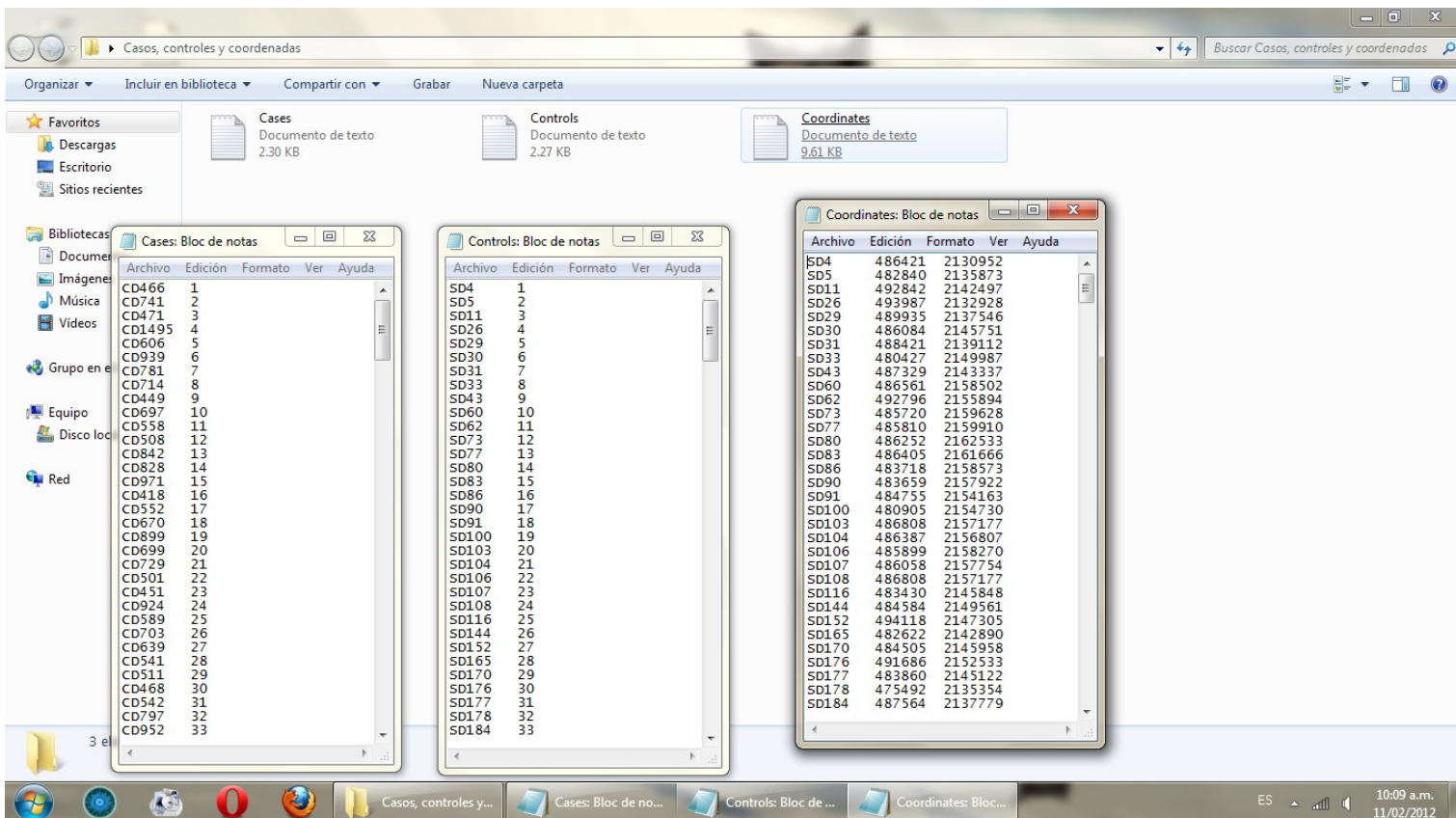
El objetivo del método de Kulldorf es detectar el conglomerado más probable, dentro de una ventana geográfica circular; y además, conglomerados secundarios. El hallazgo de un grupo más probable con valor estadísticamente significativo, sugieren la evidencia de que existe un conglomerado dentro de esa área circular es la existencia de un grupo localizado circular dentro del estudio área.

4.2 Procedimiento

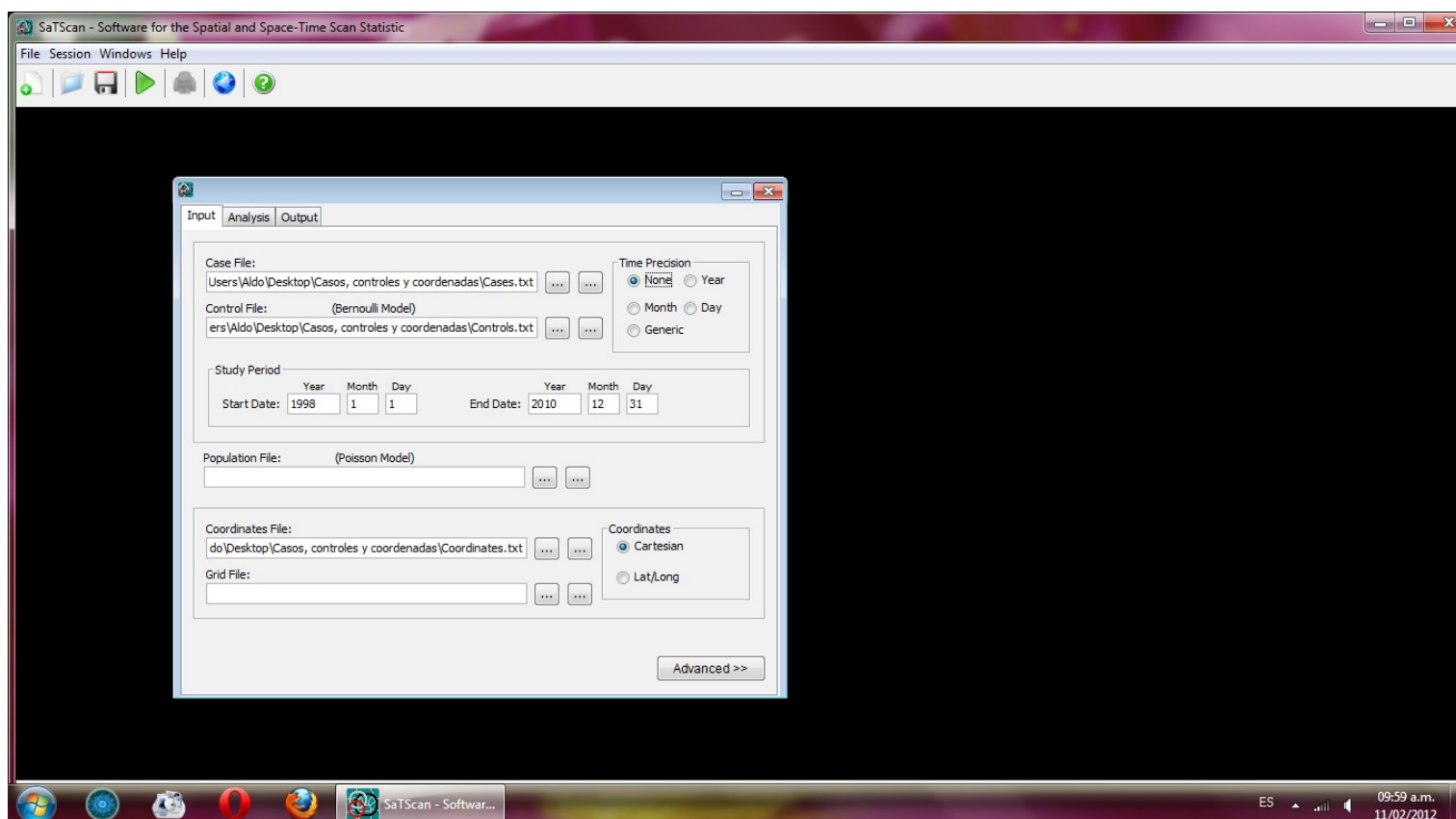
1. Se detectaron y seleccionaron los casos con leucemia, pero sólo niños diagnosticados durante los años 2006-2007.

| | A | B | C | D | E | G | H | I | J | K | L | M | N | O |
|-----|------|---------|------|-------|------------------------------------|------|-----------|-----------|--------|-----------|-----------|-----|-----|-------|
| | Año | Foraneo | Indy | Folio | Nombre | Sexo | Fechanac | Fecha D | Edmfor | Men or 15 | Mayo r 15 | DX | FAB | Inmu |
| 344 | 2006 | 2 | 1 | 691 | ROQUE BERNAL MELISA | 2 | 2-may-95 | 7-sep-06 | 134 | 1 | 2 | LLA | L2 | CEL T |
| 345 | 2006 | 2 | 1 | 692 | DIAZ GARCIA ADRIANA ALEJANDRA | 2 | 6-abr-94 | 17-feb-06 | 140 | 1 | 2 | LMA | M4 | LMA |
| 346 | 2006 | 2 | 1 | 695 | PINEDA MONTES AXEL | 1 | 19-dic-05 | 28-dic-06 | 12 | 1 | 2 | LLA | L1 | PRE B |
| 347 | 2006 | 2 | 1 | 696 | GONZALEZ GAYTAN EDGAR OZIEL | 1 | 30-jul-00 | 7-jun-06 | 69 | 1 | 2 | LMA | M2 | LMA |
| 348 | 2006 | 2 | 1 | 697 | MORALES ESCOBAR LUIS EDUARDO | 1 | 13-sep-94 | 13-jun-06 | 139 | 1 | 2 | LMA | M5 | LMA |
| 349 | 2006 | 2 | 1 | 708 | MELO-SAMPER BAILON AIXA | 2 | 25-sep-01 | 30-dic-06 | 62 | 1 | 2 | LLA | L1 | PRE B |
| 350 | 2006 | 2 | 1 | 712 | RAMIREZ GOMEZ ALDO | 1 | 22-sep-97 | 9-may-06 | 102 | 1 | 2 | LLA | L1 | SC |
| 351 | 2006 | 2 | 1 | 730 | JARDINES ROJAS PAOLA | 2 | 8-jul-03 | 21-dic-06 | 41 | 1 | 2 | LLA | L1 | CEL B |
| 352 | 2006 | 2 | 1 | 732 | VALENCIA SANCHEZ DESIRE MONSERRATH | 2 | 27-jul-97 | 25-abr-06 | 103 | 1 | 2 | LLA | L2 | PRE B |
| 353 | 2006 | 2 | 1 | 745 | ROMERO MUÑOZ ANA LESLY | 2 | 5-abr-02 | 29-dic-06 | 56 | 1 | 2 | LLA | L2 | PRE B |
| 354 | 2006 | 2 | 1 | 746 | FRUTOS ANSELMO ROBERTO EMILIO | 1 | 23-dic-03 | 31-mar-06 | 27 | 1 | 2 | LLA | L2 | SC |
| 355 | 2006 | 2 | 1 | 747 | SANCHEZ SANCHEZ DYLAN GAEL | 1 | 26-abr-06 | 11-nov-06 | 6 | 1 | 2 | LLA | L1 | NR |
| 356 | 2006 | 2 | 1 | 758 | MANTEROLA MORALES MICHELLE ADRIANA | 2 | 26-jul-95 | 5-jun-06 | 129 | 1 | 2 | LLA | L2 | SC |
| 357 | 2006 | 2 | 1 | 762 | ZEPEDA ARENAS YESENIA RUBÍ | 2 | 16-abr-96 | 28-nov-06 | 126 | 1 | 2 | LMA | M1 | LMA |
| 358 | 2006 | 2 | 1 | 763 | AGUILAR SOTO RODRIGO SEBASTIAN | 1 | 20-nov-02 | 9-dic-06 | 48 | 1 | 2 | LLA | L1 | CEL B |
| 359 | 2006 | 2 | 1 | 810 | VEGA MEDEL VERONICA MONSERRAT | 2 | 21-abr-91 | 25-ene-06 | 175 | 1 | 2 | LLA | L2 | PRE B |
| 360 | 2006 | 2 | 1 | 850 | CONTRERAS MARTINEZ DAVID ALAN | 1 | 26-jun-98 | 16-feb-06 | 90 | 1 | 2 | LLA | L2 | PRE B |
| 361 | 2006 | 2 | 1 | 859 | RAMIREZ POZOS ULANY | 2 | 9-dic-03 | 12-may-06 | 29 | 1 | 2 | LLA | L2 | PRE B |

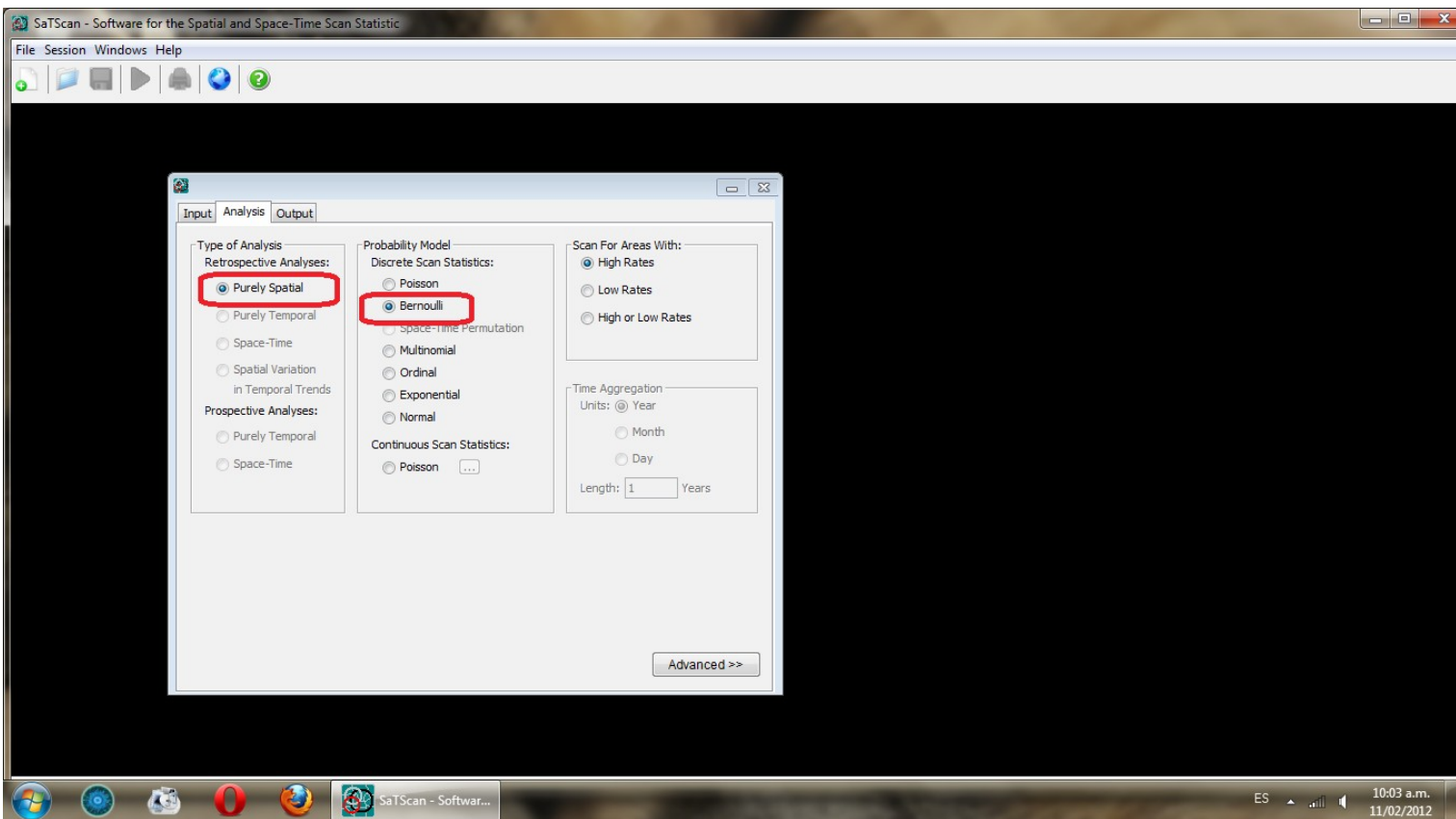
2. Los casos con leucemia fueron pareados con sus respectivos controles, para así formar parejas identificadas cada una con un único número.
3. Los casos y los controles fueron georreferenciados utilizando Google Earth. Fueron localizados con el sistema de coordenadas UTM.
4. Los casos, los controles y las coordenadas de ambos grupos fueron ordenados en archivos de texto simple (.txt). Los casos se pusieron en el archivo *Cases*, los controles en el archivo *Controls*; las coordenadas en el archivo *Coordinates*. Se cuidó que los casos y los controles tuvieran en común el mismo número que los identifica como una pareja de niños.



5. La información de los casos y los controles, y sus coordenadas, se importó al programa SaTScan. Se tuvo cuidado de especificar que el análisis no se haría con coordenadas geográficas, sino coordenadas cartesianas. Se cuidó el periodo de estudio, desde 1998 hasta 2010, por los controles.



6. Para llevar a cabo la operación, se eligió la detección de conglomerados solamente espaciales, bajo el modelo de probabilidades de Bernoulli.



7. Los resultados se expresan como la detección del conglomerado más probable, con la identificación de aquellos niños que lo conforman

5 RESULTADOS

5.1 Resultados

Los resultados fueron la detección de varios conglomerados espaciales. El más importante de ellos contempló la inclusión de 150 niños, entre casos y controles. Tuvo una significancia estadística de $p < 0.01$. Los otros conglomerados detectados fueron reportados como secundarios. Muchos de ellos no alcanzaron la significancia estadística, y muchos otros no eran sino un único individuo. No se tomaron en cuenta. La forma, tamaño, localización del conglomerado no es reportada por esta técnica para el presente análisis (Tabla 1).

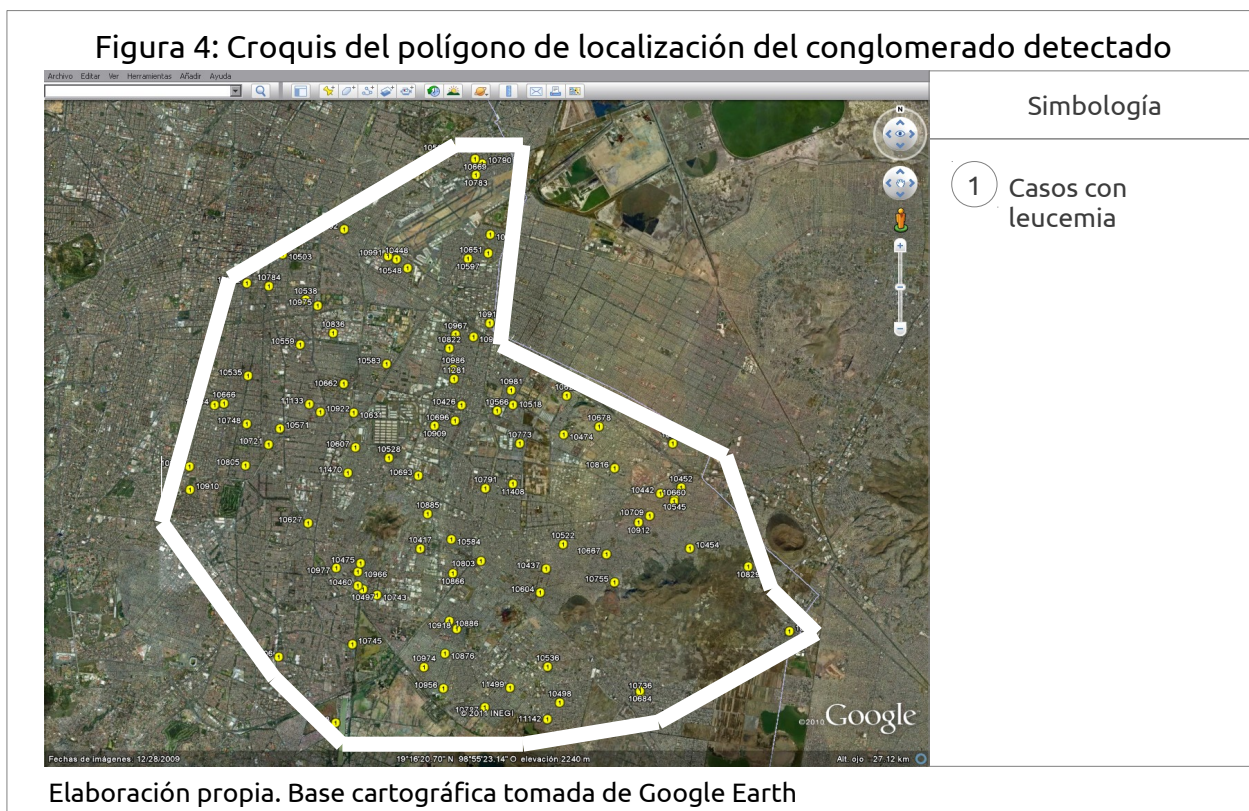
| Tabla 1: Principales resultados del análisis | |
|---|---------|
| Número de casos | 98 |
| Casos esperados | 74.66 |
| Relación esperados/observados | 1.313 |
| Riesgo relativo | 1.564 |
| Valor p | 0.01325 |
| Conglomerados secundarios: ninguno obtuvo significancia estadística. Elaboración propia. | |

Se halló un conglomerado estadísticamente significativo de 150 niños, de los cuales 98 eran casos (98>74.66). Comparativamente, se esperaban 74.66 casos, de modo tal que el número de casos encontrados es mayor. De todos estos niños, 98 fueron casos, y 52 fueron controles. La agrupación de casos está representada dentro de un óvalo en la siguiente figura (figura 3):



El conglomerado espacial se encuentra hacia el este del Distrito Federal, un poco tendiendo hacia el noreste. En realidad, cerca de la mitad de todos los casos bajo estudio forman parte de este grupo. El conglomerado detectado está claramente excluido de los sectores oeste, y suroeste del Distrito Federal.

La extensión del conglomerado incluye los territorios, o parte de ellos, de varias de las delegaciones políticas del Distrito Federal. Los extremos norte y sur del conglomerado corresponden a porciones en las delegaciones Gustavo A. Madero y Tláhuac, respectivamente. El límite occidental del conglomerado se localiza casi en la porción central del Distrito Federal; hacia el oriente se extiende hasta el límite del Estado de México. Dentro de la superficie que el conglomerado ocupa, Los territorios de las delegaciones Iztapalapa e Iztacalco se encuentran incluidos en su totalidad dentro de la superficie del conglomerado. También una gran área de la delegación Venustiano Carranza. Porciones de las delegaciones Cuauhtémoc, Benito Juárez y Coyoacán también contribuyen con algunos niños. Hay un caso aislado localizado en el extremo norte de la delegación Xochimilco, en el área de Cuemanco, no muy distante de dos casos que se encuentran en la delegación Coyoacán.



Cabe destacar que los pocos casos de la delegación Gustavo A. Madero se encuentran en su porción sureste, próximos a la delegación Venustiano Carranza; el resto de su territorio no presenta ningún caso. Lo mismo pasa con los niños de las delegaciones Coyoacán y Benito Juárez, quienes son muy pocos y localizados en las zonas limítrofes de las delegaciones.

Las delegaciones Azcapotzalco, Miguel Hidalgo, Álvaro Obregón, Cuajimalpa; La Magdalena Contreras, Tlalpan y Mipa Alta, no forman parte del área del conglomerado detectado.

5.2 Discusión

En análisis de conglomerados espaciales ha sido utilizado para estudiar leucemia infantil en anteriores ocasiones. El caso de la Ciudad de México es especialmente relevante dada su alta incidencia anual de leucemia infantil, y a la alta mortalidad de los niños mexicanos; y respecto a esta última, la tasa alta de mortalidad no se debe exclusivamente a un tratamiento deficiente, si se compara con los esquemas de tratamiento de países desarrollados, sino que los tipos agresivos de leucemia aguda infantil son más frecuentes.

Como comparación, en un estudio llevado a cabo en Ohio se halló un poco de sugerencia de evidencia de conglomerados espaciales de niños con leucemia, pero cuya interpretación todavía no aportaba datos concluyentes (Wheeler, 2007).

Utilizando SatScan, los datos más significativos fueron hallados para el grupo de niños de 10-14 años, con un valor de $p=0.33$, y con sólo tres casos formando parte del conglomerado. El más probable para niños de 5-9 años fue $p=0.56$ con 23 años. De 0-4 años, diez casos, $p=0.71$. Para todas las edades, pero sólo con leucemia aguda linfoblástica, hubo un conglomerado de 12 niños, $p=0.73$. Cuando se analizaron todos los datos, de todos los tipos de leucemia, y en todas las edades, el más probable de los conglomerados tenía 43 casos, con 0.81 de valor de p .

Como se puede ver, ninguno de los conglomerados alcanza la significancia estadística. El mismo autor comentaba que estos resultados no eran del todo sorprendentes teniendo en cuenta el área de estudio tan amplia y diversa del estado de Ohio. Argumentó que en una área tan grande es dudoso que un factor de riesgo en particular vaya a tener un efecto consistente y sostenido a través del espacio. Difícilmente sería posible ver un conglomerado en una zona geográfica tan grande (ibidem, 2007). En otro lugar repetía la misma sentencia con otro argumento: los resultados son consistentes con la literatura a nivel mundial, donde es difícil hallar conglomerados estadísticamente significativos. Wheeler utilizó varias pruebas de detección de conglomerados (*K-function, Cuzick & Edward's, kernel intensity function*), además de SaTScan, sin hallar agrupaciones importantes con ninguna de ellas.

Si bien las diferencias entre los territorios de Ohio, en Estados Unidos, y el Distrito Federal, en la capital mexicana, son evidentes, los resultados del conglomerado espacial de la Ciudad de México son muy relevantes. Conglomerados espaciales con

tantos niños (98 casos), y con un valor de $p=0.01325$, estadísticamente significativo, no son comúnmente reportado. Sin embargo, el periodo de recolección de datos de los casos fue de dos años, contra los ocho del estudio de Ohio.

5.2.1 Infecciones

El Dr. Melvin Greaves propuso, en 1988, una hipótesis para explicar el desarrollo temprano de leucemia, es decir, leucemia infantil. Él considera que para desarrollar esta enfermedad es necesaria la sucesión de dos eventos a nivel celular, de tal modo que un niño que se enfermó con leucemia pasó por ambos. El primero de ellos ocurre, posiblemente, cuando el niño se encuentra en el útero, aún sin nacer, mientras que el segundo ocurre ya después del nacimiento. Greaves propone una explicación a partir de las enfermedades en la vida temprana de los niños. Supone que estas enfermedades llevan hacia el desarrollo de la enfermedad.

De acuerdo a esto, para que todo culmine en el inicio de una leucemia, se requiere un momento susceptible e inherente, tal vez, a la carga genética del niño aún en gestación. Ello se combina con el segundo momento, que implica una exposición ambiental a una enfermedad oncogénica, después de haber nacido.

Para que esto suceda se necesitaría, de acuerdo a la hipótesis, de una exposición atrasada a las enfermedades comunes, de tal modo que mientras más aislado haya estado el niño de estas, cuanto más probable será que su sistema inmunológico, aún dentro de un proceso de plena maduración, responda de manera muy severa. Esta

respuesta sería la precursora y promotora de la proliferación anormal y maligna de clonas pre-leuquémicas, como se conocen a las células inmaduras y malformadas halladas con frecuencia en niños con este cáncer.

Mejía-Aranguré *et al* (2011) señalaban que “Hay estudios que han señalado que los hijos primogénitos tienen un riesgo mayor de desarrollar leucemia”; además, dicen que “aquellos niños quienes no han sido tan cuidados en guarderías aparentemente muestran evidencia para esta hipótesis [...], pues tendrían un contacto menor con otros niños, y en potencia están expuestos a agentes infecciosos con menos frecuencia...”. Ellos señalan que la probabilidad de desarrollar la enfermedad entre estos niños se incrementa en comparación contra niños quienes están más en contacto con otros.

5.2.2 Industria

La producción industrial de la Ciudad de México es importante, pese a que el momento de mayor crecimiento ya ha pasado. La distribución de la actividad industrial es desigual, teniendo una mayor presencia de plantas fabriles. Otras están más dedicadas a actividades terciarias, como servicios y comercio. Hacia el sur de Distrito Federal una buena proporción de su territorio se dedica a actividades primarias. Históricamente, antiguos espacios industriales, ahora ya no funcionan como tales. Sin embargo, es difícil determinar la permanencia del riesgo debido a la vieja la exposición industrial debida a su actividad. Este no es el tema de este documento. Para fines prácticos, se buscó la información más reciente al respecto, de hace tres años. De

acuerdo a los Censos económicos de INEGI, 2009, las unidades económicas dedicadas a la producción industrial, su producción y el valor de esta, se distribuían entre heterogeneamente entre las delegaciones políticas del Distrito Federal (tabla 2).

| Tabla 2: Actividad industrial por unidades económicas y por producción bruta total durante el año 2009 | | | | |
|--|---------------------|---|-------------------|---|
| Delegaciones políticas del Distrito Federal | Unidades económicas | Producción bruta total (miles de pesos) | Personal empleado | Valor de la producción percapita (en pesos) |
| Álvaro Obregón | 1469 | 7598449 | 16888 | 449.93 |
| Azacapozalco | 1703 | 114363020 | 53295 | 2145.85 |
| Benito Juárez | 1453 | 20343747 | 22853 | 890.20 |
| Coyoacán | 1388 | 30207432 | 23059 | 1310.01 |
| Cuajimalpa de Morelos | 337 | 5080883 | 5588 | 909.25 |
| Cuauhtémoc | 4476 | 19219277 | 40825 | 470.77 |
| Gustavo A. Madero | 3803 | 19612000 | 33982 | 577.13 |
| Iztacalco | 1680 | 17329618 | 33893 | 511.30 |
| Iztapalapa | 6573 | 38332786 | 73557 | 521.13 |
| La Magdalena Contreras | 387 | 408386 | 1745 | 234.03 |
| Miguel Hidalgo | 1306 | 50020747 | 41808 | 1196.44 |
| Milpa Alta | 432 | 292903 | 1515 | 193.34 |
| Tláhuac | 1303 | 4970381 | 10117 | 491.29 |
| Tlalpan | 1595 | 17661453 | 15607 | 1131.64 |
| Venustiano Carranza | 1755 | 6538983 | 15295 | 427.52 |
| Xochimilco | 1274 | 21205820 | 14745 | 1438.17 |
| Distrito Federal | 30934 | 373185885 | 404772 | 921.97 |
| Fuente: INEGI (2009). Censos económicos 2009. Elaboración propia | | | | |

Si se toman en cuenta la cantidad de unidades económicas, la delegación Iztapalapa es la localidad con el mayor número de establecimientos industriales, con 6,573 unidades económicas. Le siguen la delegación Cuauhtémoc, 4,476; Gustavo A. Madero 3,803;

Venustiano Carranza, 1,755. Todas estas delegaciones aportan niños con leucemia al conglomerado detectado.

Los establecimientos industriales localizados en el entorno de un niño, se han considerado como factores de riesgo para desarrollar cáncer. Sans *et al* (1995) esperaban que la prevalencia de cánceres, entre ellos la leucemia aguda infantil, decreciera conforme las personas se encontraran a mayor distancia de la una planta industrial petroquímica como en Gran Bretaña. De acuerdo a los datos de INEGI, las cuatro principales delegaciones en cuanto al número de unidades económicas de actividad industrial, todas son partícipes del conglomerado detectado. Sin embargo, cuando se compara el valor bruto de la producción industrial, los resultados sugieren una conclusión distinta.

Cuando se observa el valor de la producción industrial bruta, encabezan los dos primeros lugares las delegaciones Azcapotzalco y Miguel Hidalgo, con un valor de la producción que se encuentra alrededor de 114 mil millones de pesos, y 50 mil millones de pesos, anuales, respectivamente. Hasta el tercer lugar reaparece, de nuevo, la delegación Iztapalapa, con un valor un poco superior a los 38 mil millones de pesos, inferior en 12 mil al de la delegación Miguel Hidalgo. Ello revela otro hecho, que no se puede apreciar con una simple mirada a los números, puesto que la principal zona industrial del Distrito Federal se encuentra en la delegación Azcapotzalco y en sus cercanías, como la delegación Miguel Hidalgo, y los municipios del Estado de México, al noreste del Distrito Federal, excluidos de este estudio. Las principales líneas

ferroviarias de la ciudad se tendieron en esta zona, y fábricas importantes, cuya producción alcanza todavía a todo el país, dieron forma al paisaje más industrializado de la ciudad. Una refinería de petróleo existió justo en medio de la delegación Azcapotzalco, y también una planta automotriz.

Esta es la sección con más plantas fabriles en toda el Distrito Federal, desde hace, por lo menos, medio siglo. Contradictoriamente, estas delegaciones no forman parte del conglomerado espacial hallado hacia el oriente del Distrito Federal. La evidencia no sugiere que el conglomerado espacial guarde relación con grandes establecimientos industriales, y pareciera indicar que está más relacionado con pequeños establecimientos, tal vez talleres familiares o pequeñas industrias.

El personal laborando en cada unidad económica muestra que, mientras que en la delegación Iztapalapa habría, en promedio, 11.19 trabajadores por cada unidad industrial, en las delegaciones Miguel Hidalgo y Azcapotzalco esos números serían de 32.01 y 31.29 trabajadores por unidad económica, respectivamente. La diferencia en el tamaño de las empresas, por su número de trabajadores, es casi tres veces. Hacen falta más estudios para tipificar las diferencias entre los establecimientos industriales del este y noreste del Distrito Federal, contra los del oeste y noroeste, pues en ellas podría estar explicada una parte importante de la exposición de los niños a factores de riesgo.

5.2.3 Contaminación atmosférica

La contaminación atmosférica constituye un factor de riesgo ya estudiado por Knox (1997) donde sugirió una asociación entre la prevalencia de cáncer, con la distribución geográfica de contaminantes atmosféricos.

La generación de contaminantes atmosféricos está ligada estrechamente al crecimiento urbano y a la ubicación geográfica de la ciudad. El crecimiento acelerado de la Ciudad de México y su ubicación en las llanuras y laderas de la cuenca propician elevados niveles de contaminación por la relativa frecuencia de condiciones de condiciones de aire en calma y de inversiones de temperatura (Jáuregui, 2000). De acuerdo a Jáuregui, ocurre sobre todo en el semestre centrado en el invierno, cuando un sistema regional anticiclónico evita circulación de vientos habiendo cielos despejados y fuerte insolación. La circulación de los vientos en la Ciudad de México está regida por el sistema global de circulación atmosférica de escalas continentales, y por las condiciones del relieve, a una escala local. Así, en invierno los vientos del oeste ejercen influencia en el tiempo de la ciudad, y en verano este lugar lo ocupan los vientos húmedos del este, los alisios. Localmente éstos entran a la metrópoli preferencialmente desde el norte. En invierno con un componente predominantemente norte-noroeste, y en verano noreste-este. La situación geográfica de la ciudad, que ocupa gran parte de la planicie de una cuenca rodeada de

montañas, induce una circulación de vientos del valle durante el día y de montaña por la noche y al amanecer (*Ibidem*).

La interacción de estos sistemas de viento produce variaciones durante el día. Por la mañana y hasta el mediodía, los vientos suelen manifestarse desde el norte, noreste y este, tanto en los meses de la estación seca como durante las lluvias. En las horas de la tarde los vientos que prevalecen son de rumbo del sur, oeste y noroeste en los meses secos, mientras que en el periodo húmedo del año soplan tanto del noreste como del noroeste. Por las mañanas y hasta el mediodía los vientos son débiles (de 1 a 2 m/s), mientras que por la tarde se intensifican (dos a tres metros por segundo) (Jáuregui, 2000).

La situación de contaminación atmosférica se debe a esta condición de debilidad de vientos, su direccionalidad, y la presencia de inversiones térmicas una buena parte del año; además de la misma presencia de muchos agentes contaminantes metropolitanos. De acuerdo a la Secretaría de Medio Ambiente del Distrito Federal, la contaminación de este espacio está agravada porque la cuenca de México se considera una unidad atmosférica que, situada a 2 mil 240 metros sobre el nivel del mar, disponen de un 23% menos de oxígeno, en comparación al nivel del mar. Esto afecta, entre otros procesos, a la combustión, haciéndola menos eficiente (SMA, 2007).

Los vientos dominantes viajan y chocan con la las montañas que acotan la cuenca de México . En este lugar los vientos se detienen junto con los contaminantes que llevan

consigo. Además, persiste una condición anticiclónica de la micro-atmósfera de la cuenca; esta característica provoca que los vientos sean muy débiles la mayor parte del tiempo y, por lo tanto, se presenta una ventilación pobre. Ambas características favorecen una alta concentración de gases contaminantes en la atmósfera (*Ibidem*).

De acuerdo al Molina Center for Strategic Studies in Energy and the Environment Health, el impacto de la contaminación atmosférica en la Ciudad de México genera 4000 muertes prematuras al año y 2.5 millones de días de trabajo perdidos (MCE2, 2011). EMBARQ declara que, con cerca de 18 millones de personas y 6 millones de automóviles, la Ciudad de México es una de las más grandes y más congestionadas ciudades en el mundo. Alrededor de 600 autos nuevos entran en circulación cada día; en 2007 se vendieron poco más de 300,000 automóviles ese año. Lo más alarmante es que, de acuerdo al mismo sitio, menos del 4% de los vehículos, camiones y autobuses, generaban, en 2002, alrededor del 70% de la contaminación atmosférica. El otro 30 por ciento se adjudica a las fábricas, carros pequeños y motocicletas (EMBARQ, 2011). La contaminación atmosférica es, pues, mayoritariamente atribuida a autos pesados.

El *smog* de la Ciudad de México se concentra en la parte sur de ella, y los niños del conglomerado se localizan, sobre todo, hacia el este. Con la evidencia hallada, es difícil sentenciar determinantemente que la causa del conglomerado espacial se deba, mayoritariamente, a la concentración atmosférica de la ciudad. De ser así, hubiéramos esperado un conglomerado en la parte sur-suroeste del Distrito Federal, y no este, sureste.

5.2.4 Nivel socioeconómico

En un estudio anterior, que también utiliza la información de los niños con leucemia enfermos entre 2006 y 2007 en la Ciudad de México, se midió la relación entre el nivel socioeconómico y el desarrollo de leucemia aguda infantil. El estudio, llevado a cabo por Pérez-Saldivar y colaboradores (2011), consideró el problema de acuerdo a tres indicadores. El primero de ellos es indirecto y sólo representa la actividad agrícola existente en cada delegación del Distrito Federal (INEGI, 2009). El segundo utilizó la información desarrollada por Naciones Unidas para medir el desarrollo humano, el Índice de Desarrollo Humano Municipal en México 2005, accedido desde internet (IDHMM, 2005). El tercero buscaba relacionar el número promedio de habitantes por cada hogar (hacinación) (INEGI, 2005). Los resultados sólo arrojaron una relación entre la incidencia de LAL con el la hacinación, en un tipo específico de LAL, la de un inmunofenotipo de precursores de células B. Por ninguno de los otros dos indicadores se halló relación alguna.

Considerando la superficie ocupada de las delegaciones que forman parte del conglomerado detectado, sólo en las delegaciones Tláhuac y Xochimilco existe una significativa práctica agrícola. En el resto de delegaciones que conforman dicho conglomerado, la superficie cultivada es igual a cero (Tabla 3).

Otro modo de medir la situación socioeconómica de la población es por medio de el Índice de Desarrollo Humano municipal en México (IDHMM). Éste ofrece un modo de medir qué tan bien se encuentran los municipios del país, y las delegaciones incluidas. Para hacer esta comparación, se tomaron en cuenta todas las delegaciones que conforman el Distrito Federal (tabla 4). En el cálculo del IDHMM, tres indicadores previos son necesarios:

- Indicador de una vida larga y saludable (medida según la esperanza de vida al nacer).
- Indicador de educación (medida por la tasa de alfabetización de adultos y la tasa bruta combinada de matriculación en educación primaria, secundaria y superior, así como los años de duración de la educación obligatoria).
- Indicador de nivel de vida digno (medido por el PIB per cápita PPA en dólares).

| Delegación | Superficie agrícola |
|------------------------|---------------------|
| Álvaro Obregón | 97 |
| Azcapotzalco | 0 |
| Benito Juárez | 0 |
| Coyoacán | 0 |
| Cuajimalpa de Morelos | 105 |
| Cuauhtémoc | 0 |
| Gustavo A. Madero | 0 |
| Iztacalco | 0 |
| Iztapalapa | 0 |
| La Magdalena Contreras | 397 |
| Miguel Hidalgo | 0 |
| Milpa Alta | 9420 |
| Tláhuac | 4396 |
| Tlalpan | 6664 |
| Venustiano Carranza | 0 |

| | |
|--|-------|
| Xochimilco | 1602 |
| Distrito Federal | 22682 |
| Fuente: INEGI (2009). Censos económicos 2009. Elaboración propia | |

| Nombre de municipio | Valor del índice de desarrollo humano (IDH) 2005 |
|--|---|
| Álvaro Obregón | 0.8719 |
| Azcapotzalco | 0.8915 |
| Benito Juárez | 0.9509 |
| Coyoacán | 0.9169 |
| Cuajimalpa de Morelos | 0.8994 |
| Cuauhtémoc | 0.8921 |
| Gustavo A. Madero | 0.8700 |
| Iztacalco | 0.8765 |
| Iztapalapa | 0.8463 |
| La Magdalena Contreras | 0.8558 |
| Miguel Hidalgo | 0.9188 |
| Tláhuac | 0.8473 |
| Tlalpan | 0.8791 |
| Venustiano Carranza | 0.8740 |
| Xochimilco | 0.8481 |
| Fuente: IDHMM (2005). Índice de Desarrollo Humano Municipal en México 2005. Elaboración propia | |

5.3 Conclusiones

El estudio llevado a cabo forma parte de un proyecto de investigación a largo plazo en la epidemiología de niños con leucemia. La leucemia es una enfermedad estudiada por muchos años, cuya causalidad es múltiple. Los estudios geográficos apenas conforman una parte de todos los estudios llevados a cabo en la búsqueda de respuestas para ello. Este estudio ha sido el comienzo de otros, haciendo epidemiología espacial para

apoyar la línea de investigación llevada a cabo en el IMSS, institución donde está albergada esta investigación.

Los resultados hallados muestran un hallazgo atípico. Los estudios de conglomerados en el mundo generalmente encuentran pocos conglomerados y con poca significancia estadística. Si bien este estudio detectó uno solo, el mismo es un nutrido conglomerado y con una significancia estadística enorme. Dado este nivel, es poco posible que los resultados del presente estudio hallan sido encontrados meramente por una cuestión de azar. Sin embargo, también es el primer estudio hecho en México y es necesario validar tal afirmación. En defensa de esta afirmación, la Ciudad de México presenta condiciones ideales para el estudio de conglomerados de leucemia aguda infantil: la ciudad es enorme, tiene tanta población como varios países completos, y ya cuenta con un escrupuloso registro de niños con leucemia durante periodos, intermitentes, eso sí; en añadidura, la incidencia de leucemia infantil entre sus niños está entre las más elevadas del mundo. No veo un lugar tan idóneo, como este para estudiar leucemia aguda infantil, con tantos casos concentrados en una sola metrópoli.

Para validar los resultados, proponemos repetir el estudio, pero utilizando también los datos de los municipios de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, que sumarían al doble el número de casos y, además, no sólo para niños durante el periodo 2006-2007, sino también para el periodo 2010-2011, datos que tenemos y se siguen colectando actualmente en la unidad de investigación. Cuando en el mundo se repiten estos estudios, lo más habitual es que los conglomerados detectados no se vuelvan a

encontrar. Si acaso en este nuevo estudio se halla un conglomerado similar, hallamos el mismo conglomerado, o uno cercano, entonces se está hablando de que muy probablemente en la Ciudad de México existe un factor ambiental, desconocido hasta ahora, que participa en el desarrollo de la leucemia. Este estudio involucra más niños, estudiados durante otro periodo de tiempo, y considerando una área geográfica mayor. El espacio geográfico de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México podría ser singular, y asimismo, la singularidad del conglomerado espacial detectado en el presente estudio podría deberse a que un factor ambiental está implicado en su origen.

Este estudio representa una punta de lanza en el Colegio de Geografía, por el simple hecho de que prácticamente nadie, salvo pocas excepciones, lleva a cabo estudios de geografía médica. Pocas personas tiene a su disposición una base de datos tan buena como la que se utilizó para llevar a cabo este trabajo, eso es cierto; pero la mayor limitación está en que no hay casi nadie capaz de asesorar a un alumno para sacar adelante un tema como este. Superar esta limitación ha sido un logro en sí mismo: para lograrlo fue necesario el asesoramiento de varias instancias y varias personas para culminar esta tesis; del IMSS, del Posgrado de la UNAM; de la asesoría de un epidemiólogo profesional, mi asesor, y de un especialista extranjero invitado específicamente con este reto en mente, el Dr. McNally. La presente tesis sólo marca el comienzo de un proyecto de estudio en el área de la geografía de la salud, poco estudiada en el colegio. Y del ejercicio del análisis espacial, cuyos antecedentes en el colegio están bien establecidos, pero que hasta ahora no ha crecido; antes bien ha

decrecido, con menos horas de enseñanza de estadística y con pocos profesores en el área.

6. GLOSARIO

Biopsia. Es la extracción de algún tipo de tejido corporal, para su realización una observación o examen con diversas técnicas. En el diagnóstico y evaluación de la leucemia, suele extraerse tejido medular extraído del interior del hueso del paciente, sobre laminillas de cristal, técnica llamada frotis. Posteriormente, estas muestras de tejido se pueden ver con ayuda de un microscopio, para identificar y contabilizar los tipos de células de médula ósea.

Caso. Es una enfermedad en particular, problema de salud o condición bajo estudio que son hallados en un individuo, dentro de una población o de un grupo bajo estudio. Frecuentemente es utilizado dentro de las ciencias de la salud como una persona que tiene una enfermedad en particular, un problema o condición (por ejemplo, un caso de cáncer, o una persona caso dentro de un estudio de casos y controles). Existen varios criterios para identificar un caso, como, por ejemplo, los diagnósticos clínicos de un médico, registro y notificaciones, información de expedientes clínicos, levantamientos de datos llevados a cabo sobre la población en general, pruebas de tamizaje en la población y reportes de malformaciones, como en un expediente dental. La definición epidemiológica de un caso no es necesariamente la misma que una definición clínica (Porta, 2008).

Causalidad. (También como etiología). Es la relación existente entre las causas y los efectos que ellos producen. La Etiología es, en un sentido literal, la ciencia de la causalidad, de las causas; en lenguaje común se refiere a las causas de un

problema de salud. En las ciencias de la salud y de la vida, la causalidad se establece frecuentemente por la integración de la evidencia biológica, clínica, epidemiológica y social; hasta llegar a la más acorde a la hipótesis en juego.

Células progenitoras linfoides y mieloides. En el proceso de formación de los componentes celulares de la sangre, las células progenitoras son aquellas células que preceden a los linfocitos y a los mielocitos, respectivamente. Los linfocitos y mielocitos son dos tipos de células que cumplen funciones de defensa en el sistema inmune de cada ser humano. Son dos tipos de leucocitos, o glóbulos blancos. Las células progenitoras son, visto de otro modo, células inmaduras, o blastos. En la leucemia, estos blastos se multiplican y desarrollan anárquicamente, con resultados adversos en la salud de la persona enferma. Los blastos son células incapaces de cumplir las funciones de las células maduras. No pueden proteger al paciente de enfermedades (pues en realidad son células del sistema inmune); y, además, pueden “inundar” el sistemas circulatorio de la persona, llegando a invadir órganos de ella (como el ojo, o los testículos), y a producir taponamientos del sistema vascular (o las venas más pequeñas). En términos generales, la observación de blastos en exceso, son esenciales para diagnosticar a una persona con leucemia.

Enfermedades genéticas autosómicas recesivas. Son enfermedades heredadas vía genética de los padres a los hijos. Estas enfermedades son la expresión de un gene anormal cuyo efecto en la salud es negativo. Se da cuando ambos padres tienen dicho gene y es heredado a su descendencia. Estos genes son recesivos; es decir, no son dominantes; y para que puedan expresarse es necesaria la

exclusiva unión de ellos dos, ya que si se une uno recesivo con otro dominante, sólo se expresará el dominante.

Estudio de cohorte. (También conocido como estudio longitudinal, estudio de seguimiento, estudio de incidencia, panel, o estudio prospectivo). Es el estudio de análisis epidemiológico en el cual una población, o subconjuntos de una población previamente determinada, pueden ser identificadas porque están expuestas o no expuestas, porque han estado expuestas o no, o porque estarán o no estarán expuestas en el futuro; en diferentes grados, a uno o varios factores que podrían influir en la ocurrencia de una enfermedad determinada u otro resultado.

La principal característica de un estudio longitudinal es la observación de grandes números durante un periodo de tiempo prolongado (frecuentemente años), con comparaciones entre las tasas de incidencia entre grupos que difieren en sus niveles de exposición. Los términos alternativos de un estudio de cohorte (por ejemplo, estudio de seguimiento, estudio longitudinal y estudio prospectivo) describe una característica esencial del método, la cual es la observación de la población durante un número de años-persona para generar confiables tasas de incidencia o de mortalidad dentro de los subconjuntos de la población investigada. Esto generalmente implica el estudio de una gran población, o una investigación llevada a cabo durante un periodo de tiempo prolongado (años), o ambos. El denominador utilizado para realizar el análisis pueden ser personas o personas-tiempo (Porta, 2008).

Estudio longitudinal. (Véase **Estudio de cohorte**)

Etiología. (Véase Causalidad).

Exposición intrauterina. Proximidad o contacto con alguna fuente o algún agente que produzca un efecto dañino en la salud del producto, o feto, en su etapa uterina.

Factor de riesgo. (También conocido como indicador de riesgo). Es un aspecto del comportamiento de una persona, de un estilo de vida; una exposición ambiental; una característica inherente o de nacimiento que, a la luz de la evidencia científica actual, resulta conocida su asociación con alguna condición que altera el estado de salud de una manera significativa de un modo negativo (Porta, 2008). **Factor protector.** El factor protector se refiere a alguna característica definida en sentido dado para un factor riesgo, pero cuya diferencia con aquél está establecida en que cuando es factor protector, éste afecta de un modo positivo el estado de salud.

Fisiopatología. Es el estudio y conocimiento de los mecanismos de producción de las enfermedades en relación a los niveles molecular, subcelular, celular, tisular, orgánico y sistémico o funcional.

Hematopoyesis. Es el proceso de formación, desarrollo y maduración de los componentes celulares de la sangre: eritrocitos o glóbulos rojos; leucocitos o glóbulos blancos; y plaquetas. Todas estas células se forman a partir de un precursor celular común e indiferenciado, conocido como célula madre.

Incidencia. Es el número de casos que se enferman, o de personas que caen en la enfermedad, durante un periodo de tiempo dado dentro de una población específica. Dicho de una manera más amplia, es el número de eventos

relacionados con la salud que ocurren en una población dentro de un periodo de tiempo específico. Esto puede ser medido como una cuenta de frecuencia, una tasa o una proporción (Porta, 2008).

Insuficiencia medular. En condiciones de enfermedad, esta condición de la médula ósea es la incapacidad de producir células sanguíneas por parte de la misma. En la leucemia, ocurre una proliferación de células progenitoras linfoides y mieloides en forma desmedida. Estas células no se desarrollan y se quedan en su etapa inmadura; ya no pueden continuar con su desarrollo. Invaden la médula ósea y colman la capacidad de la médula para seguir produciendo células, sanas entre ellas. Finalmente esto se expresa en el torrente sanguíneo, que de tener pocas formas celulares inmaduras, comienza a mostrar exceso de ellas.

Leucemogénesis. Proceso de inicio y desarrollo de la leucemia.

Leucogénico. Que genera o participa en la generación y desarrollo de la leucemia.

Línea germinal o mutaciones somática. Son dos conceptos diferentes, pero unidos por su génesis. Estos términos hacen referencia a la diferenciación entre aquellas células cuyo destino celular es dar linajes encargados de producir células reproductivas y, por tanto, de dar continuidad a la vida entre generaciones (*línea germinal*) y aquellas otras que configurarán el resto del organismo (*línea somática*). La afectación de la célula por *línea germinal* se expresa en la información alterada que los padres transmiten a sus hijos, a través de su transporte de esta vía espermatozoide u óvulo. Ello podría ser un factor que predisponga al hijo a desarrollar leucemia. La afectación de la célula

por **mutación somática** ocurriría por alguna agresión que afecte el código genético de celular en la médula ósea. Si esta célula madre no puede ser reparada o eliminada, y sobrevive todos los mecanismos de control de células alteradas, podría ser precursora de leucemia.

Métodos citoquímicos. Son métodos de identificación de la composición química de las células y sus procesos biológicos moleculares, mediante análisis químicos y quimicofísicos, que permitan su observación. Estos métodos de observación microscópica se caracterizan por la añadidura en la muestra extraída, de sustancias que diferencien visualmente las células al microscopio, de acuerdo a la afinidad química y fisicoquímica característica de cada tipo en particular.

Marcadores citogenéticos. Son sustancias que siguen el mismo principio que los anteriores marcadores, sólo que su unión se hace con los elementos del material genético de la célula.

Marcadores citoplasmáticos. Son sustancias químicas que combinan con los componentes internos de las células, con organelos específicos. Siguen el mismo principio.

Marcadores inmunológicos de membrana. Son sustancias que se acoplan con estructuras moleculares que fungen como terminales inmunológicas. Hay muchos tipos. Cada uno de los tipos de células en particular tiene una composición específica. La combinación de marcadores es igualmente particular: ausencia o presencia, y en cantidades diferentes de estos marcadores, identifican a cada estirpe celular. Éstos se localizan sobre la superficie externa de la célula, en la membrana celular. A partir de ellos se puede identificar el tipo de célula involucrado en uno de los variados subtipos de leucemia.

Métodos de identificación de marcadores inmúlogicos de membrana, citoplasmáticos y citogenéticos. Son métodos de identificación celular a partir de características bioquímicas celulares. La diferencia entre la utilización general de métodos citoquímicos y cada uno de estos marcadores, estriba en que los últimos son técnicas de identificación de estructuras celulares específicas. Se utiliza también para diferenciar células muy parecidas entre sí:

Métodos morfológicos. Son métodos de identificación de la estructura celular. Se distinguen por la pura observación microscópica para reconocer los tipos de células involucradas en la enfermedad, y está basado sobre el conocimiento visual de las formas y estructuras de aquéllas.

Mielograma. Es un examen clínico utilizado para observar la condición de la médula ósea por medio de una técnica radiológica, como los rayos X. Está caracterizado porque se inyecta un medio de contraste, que es una sustancia capaz de mezclarse con el tejido medular y, gracias a él, hacer que este tejido destaque en las placas tomadas en la prueba radiológica llevada a cabo.

Multicausal. (También como causalidad múltiple o como etiología multifactorial). Es la condición de que una enfermedad dada o algún problema de salud puede tener implícita más de una sola causa. Una combinación de causas, o bien, combinaciones alternativas de causas son requeridas frecuentemente para desembocar en el problema resultante (Porta, 2008).

Prevalencia. Es una medida de la ocurrencia de la enfermedad: es el número total de individuos quienes tienen un atributo o enfermedad en un tiempo en particular

(puede ser un periodo), dividido entre la población en riesgo de tener el atributo o la enfermedad, en ese momento, o la mitad del período. Cuando se utiliza sin esta última especificación, el término usualmente se refiere a la situación en un momento determinado (prevalencia puntual). Es una medida de la ocurrencia o frecuencia de la enfermedad, y frecuentemente es utilizada para referirse a la proporción de individuos de una población quienes tienen una enfermedad o condición dada. Es una proporción, no una tasa. Hay varios tipos de prevalencia, e incluyen los siguientes: **Prevalencia anual**. Es la proporción de individuos con la enfermedad o atributo en cualesquier momento durante un año. Esta incluye casos de la enfermedad que comenzaron desde antes, pero que se extendieron a este año, o a lo largo de él, así como los que comenzaron durante dicho año. Sólo se utiliza ocasionalmente. **Prevalencia de periodo**. Es la proporción de individuos con una enfermedad o un atributo durante un periodo específico de tiempo. Para calcular un periodo de prevalencia, debe determinarse cuál es el denominador más adecuado. **Prevalencia de un año**. Es la proporción de individuos con la enfermedad o condición en cualquier momento durante un año calendario. Éste incluye casos que comenzaron a serlo desde antes de dicho año, o durante el mismo. **Prevalencia de vida**. Es la proporción de individuos quienes han tenido la enfermedad o la condición por al menos parte de sus vidas, en cualquier tiempo durante todo el transcurso de ella. **Prevalencia puntual**. Es la proporción de individuos con una enfermedad o un atributo en un momento predeterminado de tiempo.

Razón de momios. (También conocidos como razón de productos cruzados, momios relativos). Es la razón de dos momios. Un momio es la razón de la probabilidad de que un evento ocurra, entre la probabilidad de que el mismo no ocurra. El término *momio* se define diferente de acuerdo a la situación bajo discusión. El texto considera a éste como la razón de momios de riesgo. Esta es la razón de momios que están a favor de que la enfermedad ocurra cuando alguien está expuesto, entre la razón de momios que están a favor de que la enfermedad también ocurra cuando los individuos no han estado expuestos al mismo factor de riesgo.

Sesgo de confusión. Sesgo del efecto estimado que ejerce una exposición sobre un efecto, debido a la presencia de factor común tanto para el efecto como para la exposición. Este factor ocasiona que en apariencia haya una asociación entre la exposición y el efecto antes citados, mas en realidad la misma no existiría en ausencia del factor.

Tiempo de latencia. (También conocido como periodo de latencia, periodo latente, latencia). Es el intervalo entre el inicio a la exposición al agente causal y la aparición o detección del problema de salud; por ejemplo, desde el inicio de la exposición al agente causal de la enfermedad hasta la aparición de las manifestaciones de la enfermedad.

Topoisomerasa II. Las topoisomerasas, tipo I y tipo II, son enzimas capaces de actuar sobre la forma del ADN, ya sea enredándolo para permitir que se almacene de manera más compacta o desenredándolo para que controle la síntesis de proteínas y para facilitar la replicación del mismo. Estas enzimas son necesarias

debido a los inherentes problemas causados por la configuración estructural del ADN. Las topoisomerasas permiten al ADN desenmarañarse y desenrollarse para permitir el acceso de otras enzimas a la información contenida en su interior. Al final del proceso el ADN es restaurado a su configuración inicial. En el caso de la leucemia, se supone que existe al menos un re-arreglo génico capaz de inhibir el correcto funcionamiento de esta enzima, en específico sobre la topoisomerasa II, lo que podría desembocar en el desarrollo de leucemia.

7. BIBLIOGRAFÍA

- ALEXANDER F, Cartwright R, McKinney PA, Ricketts TJ (1990). *Investigation of spacial clustering of rare diseases: childhood malignancies in North Humberside*. Journal of Epidemiology and Community Health. 44. 39-46.
- ALEXANDER F, Chan LC, Lam TH, Yuen P, Leung NK, Ha SY, Yuen HL, Li CK, Li CK, Lau YL, Greaves MF. (1997). *Clustering of childhood leukaemia in Hong Kong: association with the childhood peak and common acute lymphoblastic leukaemia and with population mixing*. British Journal of Cancer, 1997; 75(3): 457–463.
- ALEXANDER, F. (1992). *Space-time clustering of childhood acute lymphoblastic leukaemia: indirect evidence for transmissible agent*. British Journal of Cancer. Macmillan Press. 65, 589-592.
- BELLE C, Hémon D, Rudant J, Goubin A, Clavel J. (2006). *Spacial and space-time clustering of childhood acute leukaemia in France from 1990 to 2000*. British Journal of Cancer, 2006 (94), 763-770.
- BELSON M, Kingsley B, Holmes A. (2006). *Risk factors for acute leukemia in children: a review*. Environmental Health Perspectives, 115 (1), 138–145.
- BIRCH JM, Alexander FE, Blair V, Eden OB, Taylor GM, McNally RJ. (2000). *Space-time clustering patterns in childhood leukaemia support a role for infection*. British Journal of Cancer, 82 (9), 1571-1576.
- BITHELL JF, Dutton SJ, Draper GJ, Neary NM (1994). *Distribution of childhood leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas near nuclear installations in England and Wales*. BMJ. 1994 Aug 20-27;309 (6953):501-5

- BOGDANOVIC G, Jernberg AG, Priftakis P, Grillner L, Gustafsson B (2004). *Human herpes virus 6 or Epstein-Barr virus were not detected in Guthrie cards from children who later developed leukaemia*. Br J Cancer. 2004 Aug 31;91(5):913-5.
- BOUTOU O, Guizard AV, Slama R, Pottier D, Spira A. (2002). *Population mixing and leukaemia in young people around the La Hague nuclear reprocessing plant*. British Journal of Cancer, 2002 (87), 740-745.
- CENETEC-SALUD (Comisión Nacional de Protección Social en Salud) (2003). Consultada el 11 de junio de 2009, de <<http://www.salud.gob.mx:8080/JSPCenetec/ArchivosGPC/Oncologia%20Leucemia%20Linfoblstica%20en%20Nios.pdf>>
- DOCKERTY JD, Sharples KJ, Borman B. (1999). *An assessment of spatial clustering of leukaemias and lymphomas among young people in New Zealand*. Journal of Epidemiology Community Health (53), 54–158.
- EMBARQ, 2011. Mexico City, Mexico. Página en red consultada el 22 de noviembre de 2011 en <<http://www.embarq.org/en/city/mexico-city-mexico>>
- FAJARDO-Gutiérrez A, Sandoval-Mex AM, Mejía-Aranguré JM, Rendón-Macías ME, Martínez-Garza MC, (2002). *Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer*. Medical Pediatric Oncology, 2002, 39:25-31.
- FERRÍS i Tortajada, Josep; García i Castell, Júlia; López Andreu, Juan A.; Berbel Tornero, Octavio (1999). *Factores ambientales asociados a cánceres pediátricos*. Revista Española de Pediatría, 55:166-177.

- FLORES-LUJANO J, Perez-Saldivar ML, Fuentes-Pananá EM, Gorodezky C, Bernaldez-Rios R, Del Campo-Martinez MA, Martinez-Avalos A, Medina-Sanson A, Paredes-Aguilera R, De Diego-Flores Chapa J, Bolea-Murga V, Rodriguez-Zepeda MC, Rivera-Luna R, Palomo-Colli MA, Romero-Guzman L, Perez-Vera P, Alvarado-Ibarra M, Salamanca-Gómez F, Fajardo-Gutierrez A, Mejía-Aranguré JM. (2009). *Breastfeeding and early infection in the aetiology of childhood leukaemia in Down syndrome*. British Journal of Cancer (2009), 101, 860-861.
- GILHAM C, Peto J, Simpson J, Roman E, Eden TO, Greaves MF, Alexander FE; UKCCS Investigators (2005). *Day care in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: findings from UK case-control study*. BMJ. 2005 Jun 4;330(7503):1294. Epub 2005 Apr 22.
- GILMAN, E. y Knox, E. (1995). *Childhood cancers: space-time distribution in Britain*. Journal of Epidemiology and Community Health. 49, 158-163.
- GLASS AG y Mantel N (1969). *Lack of time-space clustering of childhood leukemia in Los Angeles County, 1960-1964*. 29, November de 1969, Cancer Research.
- GREAVES, M.F. (1988). *Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukaemia*. 2, 1988, Leukemia, págs. 120–125.
- GUSSTAFSON, B. y Carstensen, J. (1999). Evidence of space-time clustering of childhood acute lymphoblastic leukaemia in Sweden. British Journal of Cancer. Cancer Research Campaign. 79(3/4), 655-657.
- GUSTAFSSON B, Huang W, Bogdanovic G, Gauffin F, Nordgren A, Talekar G, Ornelles DA, Gooding LR. (2007). *Adenovirus DNA is detected at increased frequency in*

Guthrie cards from children who developed acute lymphoblastic leukaemia. British Journal of Cancer , 2007 (97), 992-994.

HEATH CW Jr. (2005). *Community Clusters of Childhood Leukemia and Lymphoma: Evidence of Infection?* (J. H. Health, Ed.) American Journal of Epidemiology, 162 (9), 817-822.

IDHMM (Índice de Desarrollo Humano Municipal en México 2005) (2005). *Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo.* Accesado el 9 de noviembre de 2010 en: <http://www.undp.org.mx/spip.php?page=area_interior&id_rubrique=125&id_article=1482&id_parent=119>

INEGI (Instituto Nacional de Geografía, Estadística e Informática) (2009). *Censos económicos 2009.*

INEGI (Instituto Nacional de Geografía, Estadística e Informática) (2005). *II Censo de Población y Vivienda 2005.*

JACQUEZ GM (2008). Chapter 22, Spatial Cluster Analysis. Página 395. Compilación de John P. Wilson y A. Stewart Fotheringham: *The Handbook of Geographic Information Science.* Blackwell Publishing Ltd. Malden, Massachusset, Estados Unidos.

JÁUREGUI, Ernesto (2000). Clima. Coordinador: Gustavo Garza Villareal. *La Ciudad de México en el fin del segundo milenio.* El Colegio de México, Centro de Estudios Demográficos y de Desarrollo Humano, Gobierno del Distrito Federal; México, 766 pp.

- KINLEN, L. (1988). *Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain*. 2, 10 de December de 1988, Lancet, págs. 1323-7.
- KLAUBER MR y Mustacchi P (1970). *Space-time clustering of childhood leukemia in San Francisco*. Cancer Research. 1970 Jul;30(7):1969-73.
- KNOX, E. (1994). Leukaemia clusters in childhood: geographical analysis in Britain. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 48, 369-376.
- KNOX, E. y Gilman, E. (1997). *Hazard proximities of childhood cancers in Great Britain 1953-80*. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 51, 151-169.
- LAWSON, Andrew B. (2001). *Statistical Methods in Spatial Epidemiology*. John Wiley & Sons, LTD., 1st edition, Chichester, England, 2001. 290 pp.
- LEHTINEN M, Koskela P, Ogmundsdottir HM, Bloigu A, Dillner J, Gudnadottir M, Hakulinen T, Kjartansdottir A, Kvarnung M, Pukkala E, Tulinius H, Lehtinen T (2003). *Maternal Herpesvirus Infections and Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia in the Offspring*. *American Journal of Epidemiology*; Johns Hopkins Bloomer School of Public Health. Vol. 158, No. 3; 207-213.
- MacARTHUR AC, McBride ML, Spinelli JJ, Tamaro S, Gallagher RP, Theriault GP (2008). *Risk of childhood leukemia associated with vaccination, infection, and medication use in childhood: the Cross-Canada Childhood Leukemia Study*. *American Journal of Epidemiology*, 167 (5), 598-606.
- MackENZIE J, Greaves MF, Eden TO, Clayton RA, Perry J, Wilson KS, Jarrett RF (2006). *The putative role of transforming viruses in childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Haematologica*. 2006 Feb;91(2):240-3.

MCE2 (Molina Center for Strategic Studies in Energy and the Environment Health)

(2011). Página en red consultada el 22 de noviembre de 2011 en

<<http://mce2.org/>>

McNALLY RJ (2010). *Specialized Statistical Methods for Analyzing Disease Clustering*.

Presentación que formó parte de un curso impartido por el Dr. McNally en persona, en julio de 2010, en la Ciudad de México.

McNALLY RJ y Eden TO. (2004). *An infectious aetiology for childhood acute leukaemia: a review of the evidence*. British Journal of Haematology, Vol.127, No. 3, noviembre de 2004, pp: 243-63.

McNALLY RJ, Alexander FE, Birch JM. (2002). *Space-time clustering analyses of childhood acute lymphoblastic leukaemia by immunophenotype*. British Journal of Cancer, 2002 (87), 513-515.

McNALLY RJ, Bithell JF, Vincent TJ, Murphy MF. (2009). *Space-time clustering of childhood cancer around the residence at birth*. 124, 15 de January de 2009, International Journal of Cancer, págs. 449-55.

MEJÍA Aranguré JM, Ortega Alvarez MC, Fajardo Gutiérrez A. (2005a). *Epidemiología de las leucemias en niños. Parte 1*. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 43 (4), 401-409.

MEJÍA Aranguré JM, Ortega Alvarez MC, Fajardo Gutiérrez A. (2005b). *Epidemiología de las leucemias en niños. Parte 2*. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 43 (5), 401-409.

MEJÍA-ARANGURÉ JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Paredes-Aguilera R, Flores-Aguilar H, Martínez-García MC. (2000). *Incidencia de las leucemias agudas*

en niños de la ciudad de México, de 1982 a 1991. Salud pública de México /
vol.42, no.5, septiembre-octubre de 2000 , 42 (5), 431-437.

MEJÍA-ARANGURÉ Juan Manuel, Pérez-Saldivar María Luisa, Pelayo-Camacho Rosana, Fuentes-Pananá Ezequiel, Bekker-Mendez Carolina, Morales-Sánchez Abigail, Duarte-Rodríguez David Aldebarán, Fajardo-Gutiérrez Arturo (2011). *Childhood Acute Leukemias in Hispanic Population: Differences by Age Peak and Immunophenotype*, págs. 3-32. *Novel Aspects in Acute Lymphoblastic Leukemia*, editado por Stefan Faderl. InTech; Rijeka, Croatia , 2011, 258pp.

MORRIS V (1990). *Space-time interactions in childhood cancers*. Morris V. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1990 Mar;44(1):55-8.

MULDER YM, Drijver M, Kreis IA. (1994). *Case-control study on the association between a cluster of childhood haematopoietic malignancies and local environmental factors in Aalsmeer, The Netherlands*. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 48, 161-165.

PEREZ-SALDIVAR Maria Luisa, Fajardo-Gutiérrez Arturo, Bernáldez Ríos Roberto, Martínez-Avalos Armando, Medina-Sanson Aurora, Espinosa-Hernandez Laura, Flores-Chapa José de Diego, Amador-Sánchez Raquel, Peñaloza-González José Gabriel, Álvarez-Rodríguez Francisco Javier, Bolea-Murga Victoria, Flores-Lujano Janet, Rodríguez-Zepeda María del Carmen, Rivera-Luna Roberto, Dorantes-Acosta Elisa María, Jiménez-Hernández Elva, Alvarado-Ibarra Martha, Velázquez-Aviña Martha Margarita, Torres-Nava José Refugio, Duarte-Rodríguez David Aldebarán, Paredes-Aguilera Rogelio, Campos-Martínez María de los Ángeles, Cárdenas-Cardos Rocío, Alamilla-Galicia Paola Hillary, Bekker-

- Méndez Vilma Carolina, Ortega-Álvares Manuel Carlos, Mejía-Aranguré Juan Manuel (2011). *Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology*. BMC Cancer, 2011, 11:355
- PETRIDOU E, Revinthi K, Alexander FE, Haidas S, Kolioukas D, Kosmidis H, Piperopoulou F, Tzortzatos F, Trichopoulos D (1996). *Space-time clustering of childhood leukaemia in Greece: evidence supporting a viral aetiology*. British Journal of Cancer, 1996 Mayo;73(10):1278-83.
- POLJAK Z, Dewey CE, Martin SW, Christensen J, Carman S, Friendship RM. (2007). *Spatial clustering of swine influenza in Ontario on the basis of herd-level disease status with different misclassification errors*. Preventive Veterinary Medicine, Vol. 81, No. 4.
- PORTA, Miquel (2008). *A Dictionary of Epidemiology*. International Epidemiological Association, 5th edition. Oxford, 2008. 94 pp.
- ROMAN E, Simpson J, Ansell P, Kinsey S, Mitchell CD, McKinney PA, Birch JM, Greaves M, Eden T; United Kingdom Childhood Cancer Study Investigators (2007). *Childhood acute lymphoblastic leukemia and infections in the first year of life: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study*. American Journal of Epidemiology. Marzo, 2007, vol. 165 (5), no. 1, pp. 496-504.
- RUBIN CS, Holmes AK, Belson MG, Jones RL, Flanders WD, Kieszak SM, Osterloh J, Lubber GE, Blount BC, Barr DB, Steinberg KK, Satten GA, McGeehin MA, Todd RL. (2007). *Investigating Childhood Leukemia in Churchill County, Nevada*. Environmental Health Perspectives. 2007, January, 115 (1), 151-157.

- SANS S, Elliott P, Kleinschmidt I, Shaddick G, Pattenden S, Walls P, Grundy C, Dolk H (1995). *Cancer incidence and mortality near the Baglan Bay petrochemical works, South Wales*. Occupational and Environmental Medicine. 1995 Apr;52(4):217-24.
- SMA (Secretaría de Medio Ambiente del Distrito Federal), (2007). *Proyecto de introducción de medidas ambientales amigables al transporte del año 2000-2007*. Gobierno del Distrito Federal. Consultado el día 22 de noviembre de 2011 en: <<http://www.sma.df.gob.mx/transportesustentable/index.php?op=presentacion>>
- SMITH PG (1991). *Children of parents receiving higher doses of radiation than most nuclear workers should be studied now*. BMJ , 302, 672-673.
- TANGO, Toshiro (2010). *Statistical Methods for Disease*. Springer, 1st edition, New York, 2010, 247 pp.
- WARTENBERG D, Schneider D, Brown S. (2004). *Childhood leukaemia incidence and the population mixing hypothesis in US SEER data*. British Journal of Cancer. 2004 May 4;90(9):1771-6.
- WHEELER DC (2007). *A comparison of spatial clustering and cluster detection techniques for childhood leukemia incidence in Ohio, 1996-2003*. International Journal of Health Geography. 2007 Mar 27;6:13
- ZATSEPIN I, Verger P, Robert-Gnansia E, Gagnière B, Tirmarche M, Khmel R, Babicheva I, Lazjuk G. (2007). *Down syndrome time-clustering in January 1987 in Belarus: link with the Chernobyl accident?* Reproductive toxicology, Vol. 24, No. 3-4, noviembre-diciembre, 2007, pp: 289-95.