



Universidad Nacional Autónoma de México

**Programa de Maestría y Doctorado en
Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud**

Alumno:

Lic. David Aldebarán Duarte Rodríguez

Conglomerados espaciales de niños con leucemia aguda infantil en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México

Tutor:

D. en C. Juan Manuel Mejía Aranguré
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Ciudad de México, Distrito Federal
Junio de 2015

Investigación llevada a cabo gracias al apoyo como becario de investigación del IMSS (folio: 051-2013) y del CONACyT (registro CVU: 331517)

También gracias a los financiamientos otorgados por IMSS:
FIS/IMSS/PROT/PRI0/11/017; FIS/IMSS/PROT/PRI0/14/031;
FIS/IMSS/PROT/MD13/1254



Universidad Nacional
Autónoma de México



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	Antecedentes.....	4
1.1	Introducción.....	5
1.2	Epidemiología de leucemias agudas en niños.....	6
1.2.1	Leucemia infantil.....	6
1.2.2	Leucemia aguda linfoblástica.....	7
1.2.3	Leucemia aguda linfoblástica en México.....	9
1.2.4	Distribución geográfica de los casos de leucemia aguda linfoblástica en la Ciudad de México.....	11
1.3	Etiología de la leucemia aguda linfoblástica.....	12
1.3.1	Modelo para identificar la etiología de la leucemia aguda linfoblástica en niños.....	14
1.3.2	Distribución espacial-geográfica del riesgo de una enfermedad.....	22
2	Problema de investigación.....	35
2.1	Planteamiento del problema.....	36
2.1.1	Planteamiento.....	36
2.1.2	Pregunta de investigación.....	38
2.2	Justificación.....	39
2.3	Objetivos.....	39
2.3.1	Objetivo general.....	39
2.3.2	Objetivos específicos.....	39
2.4	Hipótesis.....	40
2.4.1	Hipótesis general.....	40
2.5	Metodología.....	40

2.5.1	Tipo de estudio	40
2.5.2	Población de estudio	40
2.5.3	<i>Spatial scan statistic</i> (barrido estadístico espacial)	45
2.5.4	Modelo conceptual.....	50
2.5.5	Definición de variables	51
2.5.6	Plan de análisis.....	53
2.5.7	Aspectos éticos	54
3	Resultados	55
3.1	Resultados.....	56
3.1.1	Población subyacente.....	56
3.1.3	Frecuencias de casos	61
3.1.4	Conglomerados espaciales	63
3.1.5	Descripción municipal de las tasas de incidencia de leucemia aguda linfoblástica	67
3.2	Discusión	72
3.2.1	Hallazgos del presente estudio	72
3.2.2	Posibles limitaciones del presente estudio	73
3.2.3	Implicaciones etiológicas de los presentes hallazgos	75
3.2.4	Estudios de conglomerados clasificados de acuerdo al tipo de hipótesis que analizan.....	81
3.3	Conclusiones	100
3.4	Referencias.....	102

1 ANTECEDENTES

1.1 INTRODUCCIÓN

La Zona Metropolitana de la Ciudad de México (ZMCM) tiene una de las poblaciones con mayor incidencia de leucemia aguda linfoblástica infantil (LAL) en el mundo. Los resultados reportados por investigaciones llevadas a cabo hasta ahora en la Ciudad de México, sugieren una asociación entre la alta incidencia de LAL y algunos factores genéticos y ambientales específicos. Varias son las hipótesis propuestas para explicar el origen de la enfermedad; el equipo de investigación del cual el presente trabajo forma parte, ha estado desarrollando un modelo propio, liderado por el Dr. Mejía Aranguré. Este modelo propone un análisis simultáneo de variables agrupadas en tres conjuntos: exposición, susceptibilidad y tiempo vulnerable. La comunidad científica discute el rol de los tres grupos de factores mencionados, aunque pocas veces formulan análisis considerando dichos conjuntos simultáneamente, sino por separado. Una característica del modelo publicado por Mejía Aranguré, es la búsqueda intencional de vías de prevención de la enfermedad, las cuales están basadas en la anulación o modificación de factores de riesgo clave, sin los cuales no se completarían las causas suficientes para desarrollar LAL.

De acuerdo a los datos existentes, la mayor incidencia de leucemia entre niños mexicanos podría adjudicarse a su alta susceptibilidad genética, rasgo compartido con otros niños de ascendencia hispana en América. Sin embargo, la distribución geográfica de los casos con leucemia, en todo el mundo, sugiere otra explicación: que en añadidura a los factores genéticos, la exposición a factores ambientales presenta un rol predominante en la distribución geográfica del riesgo de LAL, de modo tal que es necesaria la interacción susceptibilidad-exposición, moderada por el tiempo vulnerable, para contraer LAL. La evidencia actual en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México apunta a que existen zonas específicas, en el espacio de la ciudad, cuyas tasas de incidencia serían mayores a las de zonas contiguas. Estas tasas elevadas se traducen en agrupaciones de casos, dado que estos casos habitarían domicilios relativamente cercanos entre ellos; dichas agrupaciones se expresan en un espacio geográfico, y se denominan conglomerados espaciales.

El hallazgo de conglomerados espaciales de niños con LAL en la ZMCM representaría una evidencia de que la exposición a factores de riesgo ambientales está implicada en el desarrollo de LAL en esta ciudad. Estas conclusiones fortalecerían el modelo etiológico propuesto por nuestro equipo de investigación, puesto que la exposición a factores de riesgo ambientales es parte esencial de la etiología sugerida por el modelo. También sugeriría que la distribución geográfica de estos factores es heterogénea; es decir, concentrados en ciertas zonas del espacio geográfico de la ciudad, lo cual genera un mayor riesgo donde éstos estén presentes y así favorecen condiciones más adversas para los niños. Además, el hallazgo de conglomerados espaciales de niños con leucemia marcaría la pauta para buscar más asociaciones de riesgo entre niños con leucemia y factores de riesgo ambientales, lo cuales se están investigando por nuestro equipo de investigación para llevar a cabo futuras investigaciones.

Por último, aunque este no es el propósito del presente trabajo, el hallazgo de conglomerados espaciales de niños con LAL fortalecería el objetivo de prevención buscado por el modelo etiológico mencionado. La razón estriba en que la exposición a factores de riesgo ambientales es la más apta para ser modificada o eliminada, con su consiguiente beneficio en la prevención de la enfermedad.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LEUCEMIAS AGUDAS EN NIÑOS

1.2.1 Leucemia infantil

La leucemia infantil es un padecimiento poco común; aproximadamente sólo 6 de cada cien mil niños la desarrollará; mas no por eso sin importancia. De hecho está entre las principales causas de muerte en niños de 5 a 14 años de edad en México, y por sí misma constituye la enfermedad que más mata niños y adolescentes en el país. De acuerdo a la Secretaría de Salud, la leucemia ocupó el primer lugar de las causas de muerte entre niñas de 5 a 14 años, con una tasa de 2.5 muertes por cada 100,000 niñas, situándose por encima de la mortalidad

a causa de accidentes de tránsito, cuya tasa fue de 1.9 x 100,000; entre los varones constituyó la segunda causa de muerte, cercana a los accidentes de tránsito por una pequeña diferencia (2.7 y 3.0, respectivamente), generando más muertes entre los varones que entre las mujeres (Secretaría de Salud, 2007). No obstante que la proporción de niños entre todos los enfermos de cáncer sea pequeña—entre 0.5 a 5.7% de todos los cánceres—, la enfermedad representa un problema relevante por su repercusión en la vida de muchos de ellos (Birch & Blair, 1992; MA. Smith & Gloecker, 2002).

Las leucemias se puede considerar como un grupo de enfermedades monoclonales, caracterizadas por el crecimiento descontrolado de las formas celulares inmaduras de los componentes de la sangre, llamados blastos (Mejía Aranguré, Ortega Alvarez, & Fajardo Gutiérrez, 2005). El crecimiento suele ser muy rápido, dando lugar a formas agudas de leucemia (LA); cuando no es así, se clasifican como leucemias crónicas. El crecimiento de los blastos consiste en la proliferación y diferenciación anárquica de las células progenitoras linfoides y mieloides, incapaces de madurar adecuadamente, llegando a invadir la mayor parte o la totalidad de la médula ósea. Esto ocasiona una insuficiencia medular, la cual está acompañada de una disminución de la producción de las células sanguíneas normales. Clínicamente, todos los síntomas pueden clasificarse en cuatro síndromes derivados de la proliferación excesiva de blastos: síndrome hemorrágico, síndrome infeccioso, síndrome anémico y síndrome infiltrativo. Cuando la médula ósea se ve rebasada por la proliferación de células inmaduras, la producción de plaquetas, leucocitos y eritrocitos se ve disminuida. El exceso de blastos circulando en la sangre periférica es denominada hiperleucocitosis, la cual puede ocasionar saturación de vasos capilares (leucostasis, o síndrome de lisis tumoral) e infiltración en órganos, principalmente los ojos y los testículos. Lo que define a las leucemias no es únicamente el incremento de células atípicas que escapan a los mecanismos normales de la regulación de la hematopoyesis, sino también el fracaso de la médula ósea normal. Por lo tanto, se debe partir de la base de que estas enfermedades son propias de la médula ósea (CENETEC, 2003).

1.2.2 Leucemia aguda linfoblástica

Las LA en niños constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias malignas con varios subgrupos biológicamente diferentes (Mejía-Aranguré et al., 2011). Los

subtipos principales, descritos en los registros de cáncer, son la leucemia aguda linfoblástica (LAL), con una frecuencia de alrededor del 80%; la leucemia aguda mieloblástica (LAM), con una frecuencia de 15%; y la leucemia crónica mieloide (LCM) con una frecuencia de 3-5% (Bathia & Robison, 2003). En términos generales el periodo de evolución, en cualquiera de sus variedades, toma desde unas semanas hasta menos de 6 meses antes de que se establezca el diagnóstico. Clínicamente se habla de ella cuando la población de blastos supera el 20% de las células en una muestra, ya sea por un mielograma o una biopsia de médula ósea. La caracterización de los blastos se hace por métodos morfológicos, citoquímicos, marcadores inmunológicos de membrana, marcadores citoplasmáticos y citogenéticos. De estos criterios dependerá el tratamiento y el pronóstico del paciente (CENETEC, 2003).

De los tipos de leucemia conocidos, la LAL es la más común. Ésta constituye alrededor de la tercera parte de los casos incidentes de cáncer en niños en países desarrollados del hemisferio occidental (Estados Unidos y Europa Occidental); este subtipo se encuentra en alrededor del 80-85% de todos los casos de leucemia infantil (Wynn, 2010). Mundialmente, la incidencia de LAL entre niños y adolescentes menores de 15 años se encuentra en alrededor de 20-35 casos por cada millón de niños sanos (Parkin & Stiller, 1995); pero entre población de ascendencia hispana, estos valores son superiores (Pérez-Saldivar et al., 2011). Por ejemplo, en la Ciudad de México, Costa Rica, y entre la población de ascendencia hispana de Estados Unidos, la incidencia llega a superar los 40 casos por millón (American Cancer Society, 2009; Matasar, Ritchie, Consedine, Magai, & Neugut, 2006; Juan Manuel Mejía-Aranguré, Bonilla, et al., 2005; Monge et al., 2002; Parkin & Stiller, 1995; Wilkinson et al., 2005).

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 niños de origen asiático; y en los varones que en las niñas, en una proporción de 2.9 a 1.9 en todas las edades. Ésta es más frecuente en China, Japón, Estados Unidos y Europa; pero su incidencia es baja en África y Medio Oriente. En el contexto mexicano, la

relación de casos de leucemia linfoblástica y mieloblástica, estaba 6:1 a favor de las linfoblásticas.

1.2.3 Leucemia aguda linfoblástica en México

Al contrario de otros países, el panorama mexicano de la epidemiología de la leucemia aguda infantil no es tan claro. Lamentablemente no hay un programa nacional de registros de cáncer en México, ni para niños ni para adultos (Arturo Fajardo-Gutiérrez, 2011). Las tasas que sí se han podido reportar se hicieron a partir de registro originados por grupo aislados de investigadores y llevados a cabo de un modo no siempre continuo. Éstos describen lugares separados entre sí, de entre los cuales destaca la Ciudad de México y su zona metropolitana, tanto por su gran tamaño poblacional como por la calidad, exhaustividad, totalidad y continuidad de los esfuerzos; además se conocen los registros de otros cuantos estados del país—Morelos, Estado de México, Chiapas, Guerrero—(CENETEC, 2003). Respecto a la Ciudad de México, esta información comenzó a recolectarse en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); inicialmente se recolectaron sólo los datos del Distrito Federal y, después, fueron incluidos el resto de las instituciones de seguridad social que atienden a niños con leucemia, no sólo en el Distrito Federal, sino también del resto de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México.

Las observaciones se pueden resumir de la siguiente manera: durante el periodo 1982 a 1991, en la Ciudad de México se observó una aparente tendencia al aumento en la incidencia de LAL; se reportó una tasa de incidencia de 7.75 por millón de niños menores de 15 años en 1982 y, para 1991, ésta había alcanzado una incidencia de 22.19 niños por millón (J M Mejía-Arangur et al., 2000). Esta disparidad podría deberse a un error en el registro. Mejía y colaboradores reportaron que entre 1993 y 1994, en el IMSS se encontró una frecuencia de 34 niños por millón; e incluso, entre 1996 y 1998, hasta 60.3. Los datos del último lustro del siglo pasado, de 1996 a 2000, mostraron una tasa de 63.72 casos por millón. Fueron reportes demasiado elevados, los cuales disminuirían en estudios posteriores. Así, años después, la incidencia global de todos los tipos de leucemia fue de 55.4 y 58.4 por millón, la cual constituye una tasa alta (Arturo Fajardo-Gutiérrez et al., 2007; Juan Manuel Mejía-Arangur, Bonilla, et al., 2005); en tanto que las tasas de incidencia de LAL reportadas para la ciudad se encontraron entre 43.2 y 44.9 niños con leucemia, por cada millón de niños

sanos. Estos números concuerdan con la alta incidencia, a nivel mundial, entre niños de ascendencia hispana.

En otro estudio, Pérez-Saldivar y colaboradores publicaron incidencias ligeramente superiores. El estudio comprende casos de los años 2006-2007 y en él se encontró una incidencia de LAL de 49.5 casos por millón, en tanto que la tasa global de todos los tipos de leucemia fue de 57.6 casos por millón, con un IC 95% 46.9-68.3 (Pérez-Saldivar et al., 2011). La diferencia de las tasas reportadas en los equipos de trabajo de Fajardo-Gutiérrez y de Pérez-Saldivar se debe a que en el último también se consideró al resto de las instituciones que atienden niños con leucemia de la Ciudad de México y su zona metropolitana, en añadidura a las del IMSS. La cobertura de atención de los casos de LA de la ciudad, entre todas estas instituciones, ha sido estimada en un 97.5% (Arturo Fajardo-Gutiérrez, Sandoval-Mex, Mejía-Aranguré, Rendón-Macías, & Martínez-García, 2002).

Por otro lado, también se ha encontrado una alta proporción de leucemias entre todas las neoplasias infantiles de México. Desde 2000 se ha reportado que en la Ciudad de México las leucemias agudas representaban alrededor de 40% de todas las neoplasias en niños menores de 15 años, mientras que en otros países constituyen entre 30 y 34% (J M Mejía-Aranguré et al., 2000). Tiempo después, en un estudio reciente llevado a cabo con datos de solamente el IMSS, reportado en 2011, Fajardo y colaboradores confirmaron la alta incidencia mexicana, con una incidencia de LAL de 45.3 casos por millón, y de 56.5 casos por millón de leucemia global; y también confirmaron la alta proporción de niños con leucemia entre todos los cánceres infantiles diagnosticados, que fue del 44.1%. No se sabe con certeza a qué se deba esto último, mas no puede descartarse un subregistro de otros tipos de cáncer infantil.

Además de la problemática de la alta incidencia de la enfermedad entre la población infantil mexicana, a ello se debe de añadir el que la leucemia aguda infantil de los niños de la Ciudad de México es más grave que la de otros países, lo cual presumiblemente repercute en la alta mortalidad observada entre los casos mexicanos (Pérez-Saldivar et al., 2011). De hecho, los autores observan que cerca de la mitad de los niños con leucemia son mayores de diez años, lo cual es un factor de riesgo para recaídas. Cuando se comparan la proporciones de niños con leucemia de riesgo alto de México, contra las del hospital de

investigaciones de St. Jude, una institución de referencia a nivel mundial, se puede hallar una relación 1:1 para México, y de 1:3 para el hospital de St. Jude (Menfis, Tennessee, Estados Unidos). Así, pues, si en el hospital de St. Jude sólo el 25% de los niños con leucemia son de alto riesgo, en México éstos componen el 50% de los niños atendidos (*Idem*).

1.2.4 Distribución geográfica de los casos de leucemia aguda linfoblástica en la Ciudad de México

Otra característica de las leucemias infantiles en la Ciudad de México es su aparente distribución espacial heterogénea. Este fenómeno ya ha sido descrito en otros países. Las primeras publicaciones al respecto datan de la década de los sesentas, en estudios de conglomerados espacio-temporales; es decir, agrupaciones de casos en un contexto geográfico y temporal. Inicialmente, el interés se centró en el significado de la existencia de estos conglomerados y en la búsqueda de eventos o fenómenos hipotéticos que pudieran proveer una explicación al respecto (Glass & Mantel, 1969; Gunz & Spears, 1968; Hirayama, 1968).

Gracias a los estudios mencionados, se ha observado que los casos con leucemia de la Ciudad de México muestran una aparente propensión a ocurrir más en unos lugares de la ciudad que en otros. Esta sospecha se fundamentó inicialmente en los hallazgos de un estudio longitudinal descriptivo, llevado a cabo por investigadores del IMSS (J M Mejía-Aranguré et al., 2000). En él se hallaron razones estandarizadas de morbilidad (REM) que sugieren una concentración espacial de casos de leucemia infantil. Para LAL, las REM más altas correspondieron al sur del Distrito Federal; para LAM, las REM más altas estuvieron en el poniente. Por otro lado, también puede decirse que este grupo de investigadores, del cual el presente trabajo forma parte, empíricamente ha observado algunas coincidencias que despiertan la atención: entre casos con leucemia aguda infantil, algunos de ellos son vecinos inmediatos, lo cual sugiere que detrás del desarrollo de la enfermedad posiblemente existe algún factor ambiental que pudiera promoverlo, el cual tendría que ser común por compartir un mismo contexto geográfico.

Mención especial debe de hacerse de un estudio preliminar llevado a cabo para guiar el presente trabajo, con niños exclusivamente del Distrito Federal y con

sólo datos de dos años de registro (Duarte-Rodríguez, Fajardo-Gutiérrez, Mejía-Aranguré, & McNally, 2013). Este estudio expuso un conglomerado espacial localizado hacia el oriente de la Ciudad de México, primordialmente en las delegaciones Iztapalapa e Iztacalco; pero también secciones importantes de las delegaciones Venustiano Carranza y Tláhuac; y en menor medida delegaciones políticas a sus alrededores (Coyoacán, Benito Juárez, Xochimilco). El estudio de conglomerados se ha sugerido como una faceta de investigación epidemiológica importante, puesto que el hallazgo de agrupaciones de niños con leucemia, confirmaría una distribución geográfica (espacial) heterogénea. No había publicaciones de conglomerados en la Ciudad de México, y lo que se conocía acerca de la distribución geográfica de niños con LAL, sólo eran deducciones extraídas de investigaciones previas llevadas a cabo por nuestro equipo de trabajo.

Debe destacarse que, por sí misma, la Ciudad de México presenta muchas condiciones que ameritan una investigación—altas tasas de incidencia, pronósticos clínicos más graves, millones de niños potencialmente expuestos y facilidades aptas para la investigación—.

Dadas estas condiciones, se desarrolló la cuestión de hallar niños con LAL distribuidos heterogéneamente en el espacio geográfico de la metrópoli, dado que la posibilidad se manifestaba como alta.

1.3 ETIOLOGÍA DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

A pesar de los avances en el conocimiento de la biología y el tratamiento de la leucemia aguda en niños, la etiología sigue sin resolverse (Buffler, Kwan, Reynolds, & Urayama, 2005); más 100 años de estudios no han logrado satisfacer sino pocas preguntas etiológicas. Ya desde principios del siglo XX, Ward pensó en una teoría infecciosa sobre el origen de la leucemia aguda infantil (Ward, 1917). Durante este lapso, se han alcanzado resultados relativamente ambiguos y el conocimiento etiológico de la enfermedad se

compone de muchas conjeturas hipotéticas, bien fundamentadas y consistentemente apoyadas, pero sin un bosquejo causal claramente definido. A ello se le añade una dificultad más: dada la relativamente escasa incidencia, es muy difícil que algún grupo de investigadores inicie un estudio de cohorte para realizar el seguimiento de uno o dos millones de niños por algunos años, sólo para encontrar unos cuantos casos significativos (Mejía Aranguré et al., 2005). En términos generales, se sabe que las causas de la enfermedad implican características inherentes a los niños, es decir, factores genéticos; pero no hay consenso respecto al papel desempeñado por factores externos—ambientales—.

No obstante la poca certeza etiológica de la enfermedad entre la comunidad científica, este desconocimiento no ha impedido que los esfuerzos en la clínica y terapéutica se multipliquen, con la consiguiente mejora de los esquemas de tratamiento. Esta búsqueda ha resultado fructífera, pues se ha observado una paulatina prolongación de la sobrevivencia de los niños, lo cual ha llevado a que mucha de la investigación en leucemia infantil esté dedicada a este tópico (Bhojwani, Yang, & Pui, 2015).

Con todo, buscar y encontrar las causas de esta enfermedad significaría abatir su incidencia y, por consiguiente, todo lo que ello implique, tales como los costos de diversa índole asociados a la morbi-mortalidad producida por ella. Una área potencialmente viable a fin de prevenir el desarrollo de la enfermedad, es la exposición a factores ambientales, ya que éstos son más aptos para ser modificados. De acuerdo al modelo etiológico sobre el cual el presente trabajo está basado, los factores ambientales son actores necesarios para que la leucemia pueda desarrollarse, así que eliminar la exposición a alguno de ellos potencialmente prevendría el inicio de la enfermedad.

El modelo etiológico mencionado es uno de los principios con los cuales el presente trabajo se ha desarrollado; de manera tal que el mismo está sustentado de los principios teóricos siguientes:

- Modelo para identificar la etiología de la leucemia aguda linfoblástica en niños
- Distribución espacial-geográfica del riesgo de una enfermedad

1.3.1 Modelo para identificar la etiología de la leucemia aguda linfoblástica en niños

1.3.1.1 Principio precautorio

En 2007, Belson animó a la comunidad científica dedicada a la investigación de la leucemia en niños a identificar otros factores de riesgo ambientales asociados con la enfermedad. Él sugirió varias cosas, como utilizar cuestionarios comunes, ubicar todos los eventos estudiados en una dimensión temporal por medio de la calendarización, y enfatizó la detección de las vías de exposición. Además, sugería que la exposición puede haber sido trasladada desde el lugar de trabajo de los padres hasta el contexto de vida de los niños, argumentando la necesidad de estudiar no sólo la exposición de los infantes, sino también de los padres. Asimismo, también favorecía que en los estudios se almacenasen las muestras biológicas siempre que fuera posible, puesto que se sabe que la evidencia genética no siempre puede recuperarse posteriormente, una vez ya hecha la entrevista a los niños y los padres. Igualmente, también aconsejaba que estas muestras pueden utilizarse en varios estudios posteriores, no sólo aquél por el cual se recolectaron; y que es la mejor manera de explicar la susceptibilidad genética de los niños (Belson, Kingsley, & Holmes, 2007).

Pero de todas las afirmaciones de Belson y colaboradores, quizá la más normativa de todas las ya enunciadas, consiste en que el hallazgo de factores de riesgo ambientales representa un resultado de consecuencias muy importantes, dadas las implicaciones éticas y prácticas del mismo: encontrar nuevos factores etiológicos, ambientales, aumentaría las posibilidades de mitigar los riesgos, a fin de reducir la incidencia de la enfermedad.

El mismo espíritu manifestado por Belson es el que sustenta el principio precautorio en el campo de la salud. Dado que la leucemia aguda es una enfermedad netamente multicausal, identificar las causas de la leucemia significaría encontrar no sólo la suma sinérgica de los elementos causales que la ocasionan, sino a los niños que más reúnen estas condiciones, respecto a aquéllos que no. Esto posibilita medidas de prevención del desarrollo de la enfermedad. El beneficio se multiplica, ya que no sólo se reducirían las tasas de incidencia, sino también las tasas de mortalidad, los costos de la atención médica y otras consecuencias asociadas con la leucemia infantil en todo el

mundo, como el costo para sus familias; y, a final de cuentas, abatir la enfermedad número uno entre las que más ocasionan muertes en niños menores de 14 años.

El principio precautorio se ha propuesto como un enfoque anticipatorio, relacionado con las decisiones políticas detrás de los problemas de salud, pues en realidad está muy cercano a la idea de la prevención en la salud pública (Núñez Enríquez, Flores Lujano, Bekker Méndez, Duarte Rodríguez, & Mejía Aranguré, 2014). Se basa en aquello que se ha establecido como evidencia científica causal (Antó, Sunyer, & Kogevinas, 2000; Colborn, vom Saal, & Soto, 1993; Eichbaum et al., 1999; Tickner, 2003). Mezei afirmaba que a pesar de que la evidencia científica sobre las causas de la leucemia infantil no sea definitiva, el principio de precaución se deben considerar para prevenir daños irreversibles (Mezei et al. 2014).

Este principio define la postura ética del modelo utilizado para identificar la etiología de la leucemia en niños con el cual se construyó el presente trabajo. Este principio es una aproximación proactiva, la cual propone la acción anticipada de medidas de prevención. Desde esta perspectiva, acciones deberían de llevarse a cabo, aun cuando no haya completa o satisfactoria evidencia científica, pero sí la suficiente como para justificar dichas acciones en la toma de decisiones. El modelo anteriormente mencionado, propuesto por el Dr. Mejía Aranguré tiene como propósito principal, entre otros, prevenir la leucemia aguda en niños.

La clave del modelo con el que se propone el análisis de este trabajo, está en que, dado que las enfermedades no son eventos determinados uncausalmente, sino que es necesario que se completen todas las causas componentes para que se cumpla el inicio de la enfermedad, con suprimir, mitigar o controlar una de esas causas (un factor), o la mayor parte posible, la enfermedad se reduciría. Así, con esta estrategia se pretende mejorar la capacidad de prevención de la enfermedad.

1.3.1.2 Factores causales

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. Dicho en otras palabras, son factores relacionados con la

susceptibilidad natural de cada niño para desarrollar la enfermedad, por un lado, y la exposición ambiental a la que cada niño es sometido, por el otro.

Dentro de los factores no ambientales del niño, se pueden mencionar la pérdida fetal, el tiempo vulnerable en la vida de la persona en la cual ocurre la exposición, y el peso al nacimiento; también factores familiares, factores de vulnerabilidad genética o factores inmunológicos de cada persona. Si pensamos en factores ambientales, podemos citar radiaciones ionizantes, radiaciones no ionizantes, exposición a productos químicos, drogas quimioterápicas; dieta y sustancias inhibidoras de la ADN topoisomerasa II, así como exposición ocupacional, tabaquismo y consumo de alcohol de los padres; también exposición a campos electromagnéticos y enfermedades infecciosas, principalmente de origen viral.

Además, Ferrís 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 un menor riesgo por el consumo de aceite de hígado de bacalao (Ferrís-Tortajada, García-Castell, López-Andreu, & Berbel-Tornero, 1999).

Sin embargo, de toda esta lista, son pocos los factores en los que existe consenso dentro de la comunidad científica respecto a un verdadero rol etiológico. En 2014, nuestro equipo de investigación clasificó un listado muy sucinto de los principales factores causales; dicha clasificación está expuesta abajo, extraída de dicho trabajo, aún sin publicar pero ya en proceso (Núñez Enríquez et al., 2014), y se muestra de la siguiente manera:

1. Factores de riesgo conocidos
 - a. Radiación ionizante
 - b. Síndromes que predisponen el desarrollo de leucemia infantil
 - i. Síndrome de Down
 - ii. Neurofibromatosis tipo 1
 - iii. Anemia de Fanconi
 - iv. Síndrome de Bloom
 - v. Síndrome de Noonan

- vi. Leucemia aguda mieloblástica secundaria a un tratamiento de quimioterapia
2. Posibles factores de riesgo
- a. Factores ambientales
 - i. Campos electromagnéticos de extremadamente baja frecuencia
 - ii. Enfermedades alérgicas
 - iii. Infecciones
 - b. Exposiciones parentales
 - i. Exposición ocupacional del padre

Debe de destacarse que estas exposiciones son muy bajas cuando se piensa en ellas de manera proporcional; esta característica confirma la etiología multicausal de la enfermedad. Además de las anteriores, se destacó el rol de la susceptibilidad genética y de la interacción genético-ambiental; del metabolismo xenobiótico y del metabolismo del folato, como otros factores que pueden favorecer el desarrollo de la leucemia.

1.3.1.3 Rol de las infecciones en la epidemiología de las leucemias infantiles de México

Existe un factor alrededor del cual se ha construido la mayor parte del cuerpo teórico formulado para entender las causas de la leucemia infantil. Este factor se ha tornado relevante en la Ciudad de México, debido a su posible confirmación en estudios previos realizados por nuestro equipo de investigación. Desde hace muchos años se sostiene los factores socio-económicos, en asociación con diferentes patrones de infección entre la población, pudieran estar asociados a la distribución geográfica de los casos con leucemia (M. F. Greaves et al., 1993). Este autor, Greaves, ha desarrollado una de las más favorecidas hipótesis infecciosas en la etiología de la leucemia. Él postulaba que eran necesarios dos eventos infecciosos para desarrollar la enfermedad, al menos la variante de LAL de células B; uno de ellos perinatal, y el segundo en edades tempranas (M. F. Greaves, 1988). Con el paso de los años, se ha desarrollado la hipótesis, sosteniendo que una respuesta inmune anormal a las infecciones parecieran un mecanismo etiológico plausible (M. Greaves, 2006). También se cree que las infecciones pudieran funcionar como un factor

protector para desarrollar LA, al estimular una respuesta inmune de los niños, pero no hay datos concluyentes.

La hipótesis no es tan explícita, pues es muy difícil explicar los diferentes mecanismos etiológicos de cada subtipo de LAL; pero ésta explicaría las diferencias observadas en la edad de mayor incidencia de algunos subtipos de leucemia, que no todos. En México, en 2009, nuestro equipo propuso una explicación exploratoria para los picos de edad diferentes en la incidencia de algunos subtipos de LAL (J Flores-Lujano et al., 2009). Éste se realizó en niños con síndrome de Down en la Ciudad de México, y buscó evaluar las infecciones tempranas (durante el primer año de vida), que requirieran una hospitalización. Se encontró que los niños >6 años de edad tenían un mayor riesgo de desarrollar de leucemia aguda (OR=3.57, IC_{95%}: 1.59 a 8.05). Además también evaluó si lactancia y las infecciones durante el primer año de vida se asocian con el desarrollo de la leucemia aguda. Se encontró que probablemente lactancia materna y el desarrollo de infecciones durante el primer año de vida, en niños con síndrome de Down, son factores de protección para el desarrollo de la leucemia (OR=0.84, IC_{95%}: 0.43-1.61; y OR=1.70, IC_{95%}: 0.82-3.52), respectivamente; sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos. Esta situación ha llevado a concluir que las infecciones tempranas pudieran no estar actuando como factores protectores (Janet Flores-Lujano et al., 2013).

De aquel estudio se tomó en cuenta especialmente la edad entre mayores de 6 años. Esto es importante porque la leucemia en niños, en México, tiende a mostrar dos picos de incidencia. El primero es muy importante, y se localiza entre niños de 2 y 3 años de edad, y el segundo, menos importante pero aun así notable, entre 6 y 9 años. Dados los resultados, se concluyó que ambos picos de incidencia pudieran estar relacionados a subtipos de leucemias distintos con etiologías diferentes, el segundo aparentemente más relacionado con infecciones graves, dignas de una hospitalización, durante el primer año de vida. El presente estudio tomó en cuenta este factor en el análisis de conglomerados, para buscar evidencia adicional de este punto.

1.3.1.4 Modelo multicausal de la enfermedad

La mayor parte de los estudios causales de leucemia aguda en niños, son estudios de casos y controles. Estos estudios poseen la ventaja de que estudian información disgregada a nivel individual; esto confiere la posibilidad de comprender mejor la influencia de factores de riesgo ambientales en la incidencia de la enfermedad.

El modelo propuesto por el Dr. Mejía Aranguré, autocrítica la tendencia metodológica persistente en nuestras investigaciones. Estas investigaciones asumen implícitamente una noción unicausal de la enfermedad, y con este raciocinio se ejecutan las investigaciones de leucemia infantil. Es decir, si bien se recolecta información de múltiples factores, los cuales actúan en diferentes momentos de la vida de estos niños, en realidad las metodologías utilizadas son incapaces de analizar las variadas dimensiones del problema de manera simultánea, de tal forma que en el planteamiento de los problemas ni siquiera se tienen bien visualizadas estas interacciones en el transcurso previo a la enfermedad.

El modelo de Mejía Aranguré para identificar la etiología de leucemia aguda en niños se basa, a su vez, en el modelo multicausal de la enfermedad, desarrollado por Rothman. Así como Rothman defiende la suma de varias causas, el modelo seguido por el presente trabajo busca integrar tres partes al mismo tiempo, como causas componentes de la leucemia aguda en niños. Sólo hasta que ocurra la adecuada combinación de tiempo más grado de susceptibilidad más exposición a factores de riesgo, sólo hasta entonces comenzará la leucemia infantil.

Este modelo discierne entre tres tópicos, y los lleva hasta el punto donde ellos se conviertan en tres ejes que modulan las inferencias etiológicas del mismo modelo para comprender la enfermedad: a mayor cantidad de uno, es necesaria menor de los otros para adquirir la enfermedad. Estos ejes son:

- Susceptibilidad
- Exposición
- Tiempo vulnerable

1.3.1.5 Interacción exposición-susceptibilidad

Se ha planteado la interacción entre la susceptibilidad personal con factores ambientales como un paso más allá en la explicación de la etiología de la enfermedad (CENETEC, 2003; Ferrís-Tortajada et al., 1999; Gustafsson et al., 2007; MacArthur et al., 2008; Mejía Aranguré et al., 2005; J M Mejía-Aranguré et al., 2000; Juan Manuel Mejía-Aranguré, Ortega-Alvarez, & Fajardo-Gutiérrez, 2005). Recientemente se han llevado cabo estudios que investigan esta interacción, utilizando datos previamente registrados en varios estudios observacionales, a fin de mejorar el poder estadístico (Metayer et al., 2013; Milne et al., 2012).

Se ha propuesto un análisis en donde se agrupen factores, donde, por un lado, se junten diversos factores ambientales y, por el otro, grupos de casos estratificados por diferentes grados de susceptibilidad para desarrollar la enfermedad. La interacción entre la susceptibilidad genética con factores ambientales es una parte central del modelo propuesto, y el mayor reto ha sido la evaluación de la misma.

1.3.1.6 Modelo biológico de la leucemia aguda

Relacionado con el punto anterior, existe otro principio teórico en el que se sustenta el modelo para identificar la etiología de la LAL, y que proviene de la comunidad científica y sus investigaciones en causalidad. En general, está aceptado que la leucemia aguda se origina cuando existe una interacción entre la susceptibilidad del paciente y la exposición a factores externos. Sin embargo es poco el énfasis realizado en la temporalidad de los distintos eventos previos al inicio de la enfermedad. Es necesario comprender la influencia de los distintos periodos de vida del niño, a través del tiempo, ya que la causalidad puede ser bidireccional en esta interacción (susceptibilidad ↔ exposición); y esta interrelación va cambiando de acuerdo a lo que esté viviendo el niño.

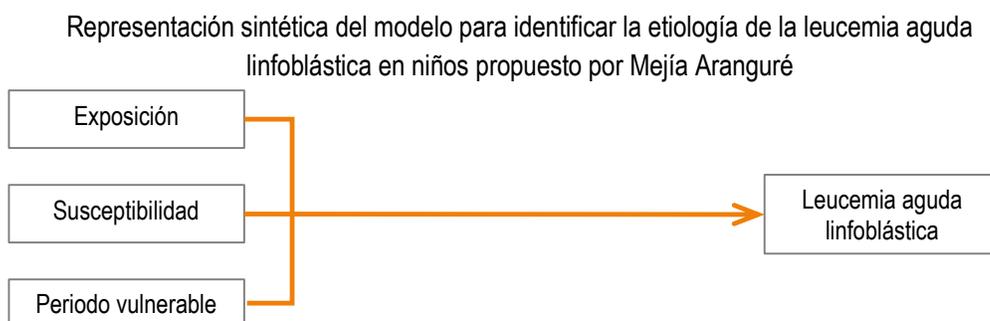
Además, se ha hipotetizado que la leucemia aguda es el resultado de, al menos, dos momentos cruciales (hipótesis de los dos hits) en el sistema inmunológico del niño. Estos dos *hits* son momentos en donde las células en la médula ósea adquieren, primero, una condición de susceptibilidad pro-leuquémica y, segundo, la mutación que les lleve a convertirse en células malignas.

1.3.1.7 Modelo de Mejía Aranguré para identificar la etiología de la leucemia aguda linfoblástica en niños

El grupo de investigación del cual el presente trabajo forma parte, ha estudiado la leucemia en niños durante aproximadamente dos décadas, a fin de buscar un modo de prevenir la enfermedad. El modelo etiológico de la enfermedad, ha sido recientemente publicado (Mejía-Arangure, 2013). Este modelo es una respuesta propuesta ante la insuficiencia de los otros enfoques metodológicos y teóricos utilizados en la actualidad, bajo el supuesto de que no hay un estudio lo suficientemente adecuado para investigar una enfermedad cuya frecuencia sea tan escasa.

El modelo en sí se estructura en torno a las tres dimensiones contextuales de la enfermedad de cada niño: la susceptibilidad, la exposición y el tiempo vulnerable. Son equivalentes a las tres dimensiones de tiempo, lugar y persona estudiadas en epidemiología. De acuerdo al modelo, las tres están integradas por variados factores de riesgo. Estos factores de riesgo son, en realidad, los mismos que se han estado estudiando hasta ahora por la comunidad científica dedicada a estudiar este problema, y probablemente otros no descritos hasta ahora; pero lo que se propone es renunciar al análisis actual, el cual supone una crítica atemporal de los factores asociados a las causas de la enfermedad. En cambio, se propone un análisis en donde la susceptibilidad y la exposición sean consideradas de manera simultánea y durante diferentes periodos temporales.

Para comprenderlo mejor, un ejemplo es que las tres dimensiones mencionadas interactúan de manera semejante a como lo hacen las causas componentes y necesarias, tal como lo explica Rothman: hasta que no se acumule la cantidad suficiente de cada uno de estos tres componentes, la enfermedad no se desarrollará. El objetivo último es la prevención, y ésta podrá ser viable y llevada a la práctica si se encuentran uno o más factores de riesgo susceptibles de ser modificados, disminuidos o anulados. Su eliminación evitaría que alguna de las tres dimensiones (susceptibilidad, exposición y tiempo vulnerable) sea completada, independientemente del resto de los factores de riesgo, con lo cual tampoco se desarrollaría la enfermedad. El esquema siguiente trata de explicarlo; debe de advertirse que todavía no se han definido completamente los factores incluidos en cada grupo.



1.3.2 Distribución espacial-geográfica del riesgo de una enfermedad

Esta sección constituye la parte medular de la metodología empleada en el presente trabajo. Se presupone que la exposición a factores ambientales es una condición necesaria, entre otras, para que los niños desarrollen leucemia aguda; sin embargo, una distribución geográfica heterogénea de estos factores de riesgo significaría que existen diferentes niveles de riesgo para desarrollar la enfermedad por todo el espacio geográfico. La presencia de conglomerados espaciales de niños con leucemia constituye un argumento a favor de lo anteriormente planteado, ya que destaca el rol ejercido por factores de riesgo ambientales en la enfermedad. Un conglomerado de niños con leucemia apoyaría la participación de agentes ambientales en los procesos etiológicos de la leucemia infantil (Richard J Q McNally, Bithell, Vincent, & Murphy, 2009).

La importancia del análisis de conglomerados es que muestran las consecuencias hipotéticas de un conjunto de factores de riesgo sobre la distribución espacial o temporal de la población. Si existe un conglomerado de una enfermedad, ya sea espacial o temporal, esto podría sugerir la presencia de un factor común entre los individuos que conforman dicho conglomerado. Es por ello que la distribución geográfica de los casos incidentes de una enfermedad podría producir importantes pistas sobre la etiología en la investigación de enfermedades (Elliot & N., 1998).

Un ejemplo proviene de la medicina veterinaria. Poljak y sus colegas publicaron un estudio de la gripe en los cerdos. Se utilizó el método de Cuzick y Edwards para esto. En esta investigación, buscaron varios conglomerados, pero sólo se encontraron resultados significativos en dos cepas de la influenza, la H3N2 y la

H3N2 Sw/Col/77 Sw/Tex/98, detectada en una zona cercana a una región con un padecimiento documentado de gripe aviar. Desde un punto de vista epidemiológico, la fuente de la difusión de estos tipos de influenza en las piaras de cerdos fue un factor atribuible al medio ambiente. La evidencia sugiere que la proximidad entre ambos tipos de granjas favoreció la formación de un conglomerado de gripe porcina (Poljak et al., 2007).

1.3.2.1 Epidemiología espacial

La identificación de conglomerados o conglomeraciones de enfermedades, ayuda en la comprensión de ciertos problemas de salud, en sus dimensiones espacial o temporal. De acuerdo con Elliot y Best: "El estudio de los patrones geográficos de la enfermedad es parte de la tríada clásica de la epidemiología descriptiva de tiempo, lugar y persona" (Elliot & N., 1998). Estos estudios son una parte de la mencionada dimensión del lugar; y también del tiempo. Hay toda una área de estudio dentro de la epidemiología que se centra en el estudio espacial epidemiológico, o conocida también como epidemiología espacial.

La epidemiología espacial deriva de una concepción de la ciencia geográfica de tradición neopositivista, denominada análisis espacial, la cual constituye por sí misma toda una rama de la geografía, e incluso una escuela de pensamiento. Históricamente, el análisis espacial constituye un fruto de la postura positivista, de tendencia empirista, en geografía. A grandes rasgos, más o menos al final de la Segunda Guerra Mundial, y sobre todo en Estados Unidos, comenzó como una corriente epistemológica dentro de la geografía. En sus orígenes era llamada como nueva geografía (*New Geography*), puesto que suponía un rompimiento con el tradicional enfoque académico, ocupado del estudio de las regiones y los paisajes, para pasar a constituirse como una ciencia cuyo discurso tuvo una mayor raigambre metodológica.

1.3.2.2 Tareas de la epidemiología espacial

De acuerdo a Lawson, la epidemiología espacial es un campo dedicado a la utilización e interpretación de mapas para la localización de casos de una enfermedad (Lawson, 2001). Sin embargo, la epidemiología espacial es más que esto, ya que bajo la concepción geográfica mencionada en el párrafo anterior, el espacio es como un cuerpo geométrico: de él deben de ser investigadas la

localización de los hechos y fenómenos geográficos, y sus interacciones espaciales (Ortega Varcárcel, 2000); y por extensión, también sus enfermedades y problemas de salud. Como tal, un cuerpo geométrico es susceptible a mediciones y éstas a procedimientos de análisis y manejo probabilístico y estadístico. Estos son los principios que dan fuerza al área del análisis espacial y, por extensión, al análisis que se lleva a cabo en la epidemiología espacial. Los mismos principios imbuyen las técnicas de detección de conglomerados, ya sean éstos espaciales o temporales; o espacio-temporales.

Por lo tanto, debe de destacarse que la epidemiología espacial no restringe su actividad sólo al trabajo cartográfico. Es decir, en realidad presenta un conjunto detallado de tareas para el análisis espacial en epidemiología. A grandes rasgos, éstas se pueden clasificar en 1) análisis de conglomerados, 2) modelos de exposición geográfica a fuentes de riesgo, 3) estudios de levantamiento de información de campo, y 4) modelos ecológicos de enfermedades infecciosas (Lawson, 2001).

La epidemiología espacial incluye, además, metodologías de investigación diseñadas para el análisis de 1) superficies y áreas, 2) el análisis de torres, y 3) el análisis de puntos; y también para 4) el análisis de sus interrelaciones (Albert, Gesler, & Levergood, 2000). El análisis de puntos es la parte medular de este trabajo.

1.3.2.3 Particularidades de la epidemiología espacial

El análisis epidemiológico espacial posee tres particularidades, la cuales también derivan del análisis espacial geográfico, y son características de los datos con los cuales se trabaja:

En primer lugar, el análisis espacial tiene en la estadística y, en particular, en la estadística espacial, la parte fundamental de su ejercicio. Esto se debe a que los individuos bajo estudio están inmersos en un contexto geográfico en el cual pueden ser localizados (georreferenciados), y esta localización ocasiona interrelaciones entre ellos, situación que les impide ser completamente independientes entre sí. Dichas interrelaciones pueden manifestarse en los atributos y datos individuales, o bien, en características propias del espacio que les rodea.

En segundo lugar, en epidemiología espacial generalmente los datos son discretos, ya que conservan su individualidad dentro de una totalidad de datos, y las mediciones se efectúan bajo esta condición. Si bien las personas comparten procesos, y por lo tanto están interrelacionados entre ellas, conservan cierta independencia entre sí, dada por procesos únicos y azarosos para cada persona. Es decir, son procesos estocásticos, lo cual puede ser definido como eventos de desarrollo temporal, expresados en un espacio, y que pueden ser analizados en términos de probabilidad; además de que unos impelen los otros, modificando todo el conjunto de probabilidades, en un proceso de retroalimentación.

En último lugar, la naturaleza de toda la información utilizada en el análisis epidemiológico espacial puede derivar en modelos y métodos relacionados a los estudios convencionales en epidemiología (Lawson, 2001).

1.3.2.4 Clasificaciones de los estudios de conglomerados

Podemos definir tres tipos principales de conglomerados de enfermedades (y de manera similar conglomeraciones de enfermedades): conglomerados espaciales, conglomerados temporales, y conglomerados espacio-temporales:

1. Un conglomerado espacial, es un exceso de casos en un área geográfica, el cual puede ser desde un pequeño asentamiento hasta una región geográfica de niveles nacionales.
2. Un conglomerado temporal es un exceso de ocurrencia de una enfermedad, cuyos casos se coinciden o están muy próximos en el tiempo. Por ejemplo, un grupo compuesto por individuos independientes, cuyas fechas de nacimiento coinciden de una manera muy aproximada conformarían un conglomerado temporal. Esto no implica que también se encuentren cercanos en su dimensión espacial, como si fueran vecinos, o que sus domicilios fueran de la misma zona. Hay conglomerados cuyos casos están próximos por sus fechas de nacimiento, por el momento del diagnóstico de una misma enfermedad, o por el período en que se mudaron a una nueva ciudad.
3. Un conglomerado espacio-temporal es un exceso de casos o eventos en el espacio y en el tiempo. En otras palabras, un conglomerado espacio-temporal se puede observar cuando los casos de una enfermedad están

geográficamente cercanos y se observan en un mismo período de tiempo.

Se han diseñado pruebas específicas para cada escenario. Los resultados de esta serie de estudios tienen la virtud de ser poderse expresar como una representación visual, en un mapa o una línea de tiempo, y así se muestra la distribución espacial heterogénea de los casos, o el diferente comportamiento de aparición de casos. El trabajo aquí expuesto es del primer tipo, un estudio de conglomerados espaciales.

1.3.2.5 Conglomerados y conglomeraciones

Debe de hacerse una distinción entre la búsqueda de conglomerados, en inglés *cluster analysis*, y el estudio de un patrón de distribución más general, conocido en inglés como *clustering analysis*. En español podría ser entendido como *análisis de conglomerados*, el primero, y como *análisis de conglomeraciones*, el segundo. Para explicarlo, por conglomerado de una enfermedad, o *cluster disease*, podemos decir que es como un grupo formado por niños, los cuales comparten una incidencia mayor a lo esperado, y que además están concentrados en una área relativamente pequeña y bien definida; por lo general este conglomerado está conformado por unos pocos casos. En cambio, una conglomeración, o *clustering disease*, no se refiere al conglomerado, sino que describe la propensión general de los casos para formar grupos; esta tendencia para formar grupos no está limitada a una pequeña área geográfica (Schmiedel, Blettner, Kaatsch, & Schüz, 2010).

Tango clasificaba los estudios de conglomerados de acuerdo al abordaje geográfico del problema (Tango, 2010). Si la intención es reconocer la ocurrencia de un conglomerado, sobre un territorio y/o un tiempo dado, entonces este estudio es una prueba general, o regional, de conglomerados. Si, en lugar de ello, ya existe un punto prefijado, como un evento dado en una localización bien definida, entonces es una prueba enfocada, como por ejemplo los casos claramente agrupados en torno a un centro industrial localizado en un territorio. Por su parte, Lawson, clasifica estos dos modos de trabajo con otros nombres: como estudios generales de conglomerados, y como estudios específicos (Lawson, 2001).

1.3.2.6 Distribución geográfica de factores de exposición ambientales

Se sabe que, por regla general, la incidencia de la leucemia aguda infantil sigue patrones de distribución geográfica heterogéneos; es decir, que la enfermedad tiende a aumentar y concentrarse en ciertos lugares, en tanto que en otros disminuye. Ello implicaría que detrás de esta diferencia, algún factor está favoreciendo la incidencia de la enfermedad en algunas regiones, por encima de otras. Presumiblemente este factor es ambiental, como ya se ha explicado anteriormente.

Cuando un factor ambiental se manifiesta prolongadamente en una región, el efecto que ejerce sobre la población es el incremento de la incidencia de alguna enfermedad. Este aumento de la incidencia se manifiesta geográficamente como un exceso de casos, por encima de lo esperado. En añadidura, es posible que este exceso de casos se evidencie también en el tiempo, observando algún periodo con más casos de los habituales. Este fenómeno es denominado conglomerado; o *cluster*, en inglés.

Por eso, la distribución geográfica de los niños con leucemia aguda linfoblástica en esta metrópoli indicaría la presencia de un factor ambiental (cuando los casos con leucemia se conglomeren), o su posible ausencia (cuando no se conglomeren); o en su defecto, la ubicuidad del factor ambiental en todo el espacio geográfico de la ciudad (ausencia de conglomerados, también).

1.3.2.7 Conglomerados espaciales de enfermedades

El presente trabajo es un estudio de conglomerados espaciales. Un conglomerado puede indicar una “agrupación inesperada de casos de cualquier enfermedad...”, y estas agrupaciones expresan diferencias que pueden ser investigadas (Lawson, 2001). Esto puede proveer pistas acerca de la etiología de una enfermedad (Tango, 2010). Dicho de otra manera, un conglomerado (o *cluster*) puede ser definido como una agrupación notables de casos, por encima de un número considerado como normal, donde estos casos se encuentran más concentrados en un periodo, en un espacio geográfico, o tanto en uno como en otro en forma simultánea. Su presencia no se debe al azar, sino que hay un motivo que la ocasiona. Bajo este principio, se puede inferir que detrás de una agrupación inesperada de casos de LAL—distribución heterogénea—, subyace un motivo que la ocasiona, en tanto esta agrupación sea significativa. La

presencia de un conglomerado espacial podría indicar la participación de un factor ambiental (o factores) en la etiología de una enfermedad.

No sólo se pueden detectar conglomerados espaciales, como el propuesto en el presente estudio, sino que existen varias técnicas para detectar diversos tipos de conglomerados, específicas para varios escenarios. Así, es probable que los casos se agrupen dentro de un territorio geográfico específico; que ocurran más o menos al mismo tiempo; o que se presenten simultáneamente, tanto en un área geográfica como en un mismo periodo.

1.3.2.8 Similitudes y diferencias con otros estudios epidemiológicos

Los estudios de conglomerados se diferencian de los estudios epidemiológicos clásicos, tales como el estudio de cohorte, transversal y de casos y controles. Sin embargo, los estudios de conglomerados pueden ser trabajados en conjunto con aquéllos a fin de estudiar una población particular. Por ejemplo, los datos utilizados en un estudio transversal no precisan cambios para poder ser utilizados en un estudio de conglomerados. Además, el principal objetivo de un estudio de conglomerados es la descripción de la población, de modo parecido a los fines perseguidos por un estudio transversal.

Estos tipos de estudios tienen varias especificidades y limitaciones. Una de ellas es su objetivo diferente respecto a los estudios tradicionales en epidemiología. Mientras éstos últimos buscan *factores de riesgo* para las personas, un estudio de conglomerados no. Un estudio de conglomerados busca *describir* la distribución de la población. No obstante, también debe de aclararse que este tipo de estudios no debe confundirse con un estudio ecológico, puesto que un estudio ecológico relaciones conjuntos de poblaciones con factores de riesgo potenciales para éstos, en tanto un estudio de conglomerados busca la tendencia a agruparse mostrada por los individuos de estas poblaciones.

Entre otras especificaciones de este tipo de estudios está, por ejemplo, que su diseño depende crucialmente de la escala (Elliot & N., 1998). Así, en una gran ciudad, superficies cuyas longitudes se acerquen al orden de un kilómetro, podrían ser más que suficientes para determinar la presencia de un conglomerado. En cambio, en un país grande, los investigadores sólo tendrían la oportunidad de asegurar que encontraron un conglomerado con precisiones de decenas de kilómetros.

Lo mismo se puede decir de la dimensión del tiempo. Si el problema de salud es el resultado de una exposición muy clara y definida, los grupos de casos pueden ser observables después de unos pocos 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). Los resultados sugieren la formación de un conglomerado temporal de niños que nacieron con este síndrome durante el mes de enero de 1987, después del desastre nuclear. Este grupo podría estar relacionado con la exposición a la radiación transportada por el viento, y se limitó a un solo mes, enero. Un ejemplo más proviene de los estudios que monitorean brotes agudos, los cuales suelen caracterizarse por su duración relativamente corta; en estos ejemplos se podría detectar un conglomerado dentro de una ventana de tiempo pequeña. Un estudio realizado en Hong Kong ilustra la dinámica espacial y temporal de la influenza humana A (H1N1), en el cual se buscó la heterogeneidad espacio-temporal en la incidencia de la enfermedad. Se detectaron conglomerados espacio-temporales de personas enfermas desde la tercera semana hasta la semana 22. Aunque los investigadores evaluaron conglomerados espacio-temporales, en lugar de conglomerados solamente temporales, sus resultados demuestran cómo es posible detectar conglomerados dentro de pequeños períodos de días y semanas (Lee & Wong, 2011).

Sin embargo, cuando es necesaria una detección de conglomerados temporales, o espacio-temporales, los datos recolectados longitudinalmente pueden ser muy útiles. Este tipo de información se puede obtener a partir de un estudio de cohortes, tal como, por ejemplo, Gaudar et al. usaron un estudio de cohorte para identificar conglomerados, lo que les permitió definir una herramienta útil para la vigilancia epidemiológica (Gaudart et al., 2006). El objetivo de su investigación fue identificar áreas de alto riesgo de malaria, utilizando una cohorte dinámica a partir de 1996 a 2001. Este grupo de investigadores emplearon la técnica de identificación de conglomerados de Kulldorff. Identificaron seis grupos de alto riesgo de infección por *P. falciparum*, y en sus conclusiones expresaron las ventajas de un estudio de conglomerados para generar mapas que mostraran áreas que figuraran por presentar un mayor riesgo mayor para desarrollar malaria.

También se pueden utilizar los datos de un estudio de casos y controles para detectar conglomerados. Alternativamente, los estudios de casos y controles también son utilizados para verificar los hallazgos de un estudio de conglomerados *a posteriori*. Con todo, lo más común es que se compare la distribución geográfica y temporal de los casos contra los controles, utilizando para la definición de éstos los mismos criterios del diseño de casos y controles. Cabe resaltar que los estudios de conglomerados que utilizan información de un estudio proveniente de uno de casos y controles son útiles también para mejorar la efectividad de las técnicas de detección de conglomerados, constantemente en desarrollo. Por ejemplo, gracias a este tipo de datos, se ha avanzado en las técnicas de escaneado para la detección de un conglomerados (Duczmal et al., 2011), o bien, inventar técnicas para poder evaluar fenómenos que anteriormente no se habían medido, como la movilidad de las personas (Meliker & Jacquez, 2007).

1.3.2.9 Análisis de conglomerados y análisis por conglomerados

Este tipo de estudio no debe ser confundido con otros métodos estadísticos de análisis de conglomerados. Ambas técnicas son similares en su concepción, puesto que su fin último es la búsqueda de grupos, cuyos miembros comparten características en común. Sin embargo, su tanto su metodología como su objetivo son diferentes, ya que el estudio de conglomerados de enfermedades, entendido en el contexto de la epidemiología espacial, busca agrupaciones de personas en las mencionadas dimensiones de espacio-geográfico y tiempo-histórico; en tanto que el segundo tipo de análisis, sólo se ocupa de evaluar la fuerza de interrelación entre palabras, ideas o conceptos semejantes entre sí. La distinción entre las dos técnicas es aún más ambigua, ya que es común encontrar las dos bajo el mismo término, en inglés, de *cluster analysis*, sin una clara distinción semántica (Mejía-Aranguré et al., 2011).

A grandes rasgos, podemos decir que el análisis de conglomerados llevado a cabo en esta investigación, es un conjunto de técnicas diseñadas para realizar inferencias probabilísticas de frecuencias de eventos en un espacio geográfico (y por extensión, también a un periodo temporal). Se basa en el conteo de dichos eventos, reconocidos como puntos, los cuales están localizados en estas dimensiones (espacial o temporal). Su característica más distintiva es esta

última, que sus hallazgos hacen una referencia inmediata a un contexto geográfico o temporal.

Por el contrario, el otro tipo de análisis de conglomerados, es un conjunto de técnicas estadísticas que clasifican información en grupos y subgrupos. Sus métodos de diferenciación se basan en características variables de dicha información y no realizan, necesariamente, procedimientos que impliquen probabilidades. Lo que más distingue a este grupo de análisis de conglomerados, es que no analizan procesos de puntos referenciados a un tiempo o un espacio; la lógica subyacente es parecida a la utilizada por las técnicas de correlación de variables, aunque los métodos diferentes. En español, es mejor denominarles análisis *por* conglomerados, antes que análisis *de* conglomerados.

1.3.2.10 Limitaciones de los estudios de conglomerados

Algunas limitaciones son compartidas con otros tipos de estudios epidemiológicos, entre las cuales destaca el hecho de que también son sensibles a la calidad de los datos. En añadidura, estos estudios no sólo son vulnerables a la calidad de los datos, sino que, además, son especialmente vulnerables a su representación geográfica (Pfeiffer et al., 2008). Esta representación geográfica está fuertemente ligada a la selección de la escala.

Para ejecutar un análisis espacial, puede emplearse un análisis estratificado, donde los casos de la enfermedad se dividan en grupos, adecuados para los fines de la investigación. Cuando este procedimiento se lleva a cabo, existe una transformación de la escala de muestreo, lo cual necesita ser analizado mediante una modificación en el plan de análisis, también conocida como escala analítica. El concepto de escala se descompone en tres dimensiones: de muestreo, analítica y ecológica. Esta última hace referencia al concepto de escala geográfica. Es decir, por ejemplo, si se hace una excesiva división y subdivisión en grupos o estratos de la población en estudio, esto puede conducir a la pulverización de la muestra en grupos muy pequeños, con la pérdida del poder estadístico suficiente. La capacidad de inferencia depende de cómo las escalas de muestreo y análisis se ajustan a la dimensión espacial real del fenómeno (García, 2006).

También es importante considerar al nivel de integración de los datos, ya sea que éstos se encuentren individualizados o agregados. Dado que los datos estudiados pueden tener una expresión temporal o espacial, la selección de los mismos debería de representar a toda el área y el periodo de estudio de forma imparcial, no sesgada. Si la base de datos empleada no es de buena calidad, en la conclusión final del estudio esto debería de tomarse en cuenta, o incluso evitar la ejecución del mismo; si las mediciones fueron mal realizadas, los resultados tenderán a ser espurios.

Además, también son sensibles a la calidad de los datos desde un punto de vista epidemiológico; tanto es así, que la naturaleza de toda la información utilizada en el análisis epidemiológico espacial, puede ser utilizada posteriormente en modelos y métodos relacionados a los estudios epidemiológicos más convencionales; o al revés, de un modo intercambiable (Lawson, 2001). Por ejemplo, cuanto mayor sea el tamaño de la muestra examinada, los estudios de conglomerados tendrán menor incertidumbre probabilística.

Como un ejemplo, en un estudio realizado en Francia, se investigó la posible asociación ocasionada cuando ocurre una mezcla repentina entre dos poblaciones y la aparición de la leucemia en personas jóvenes (menores de 25 años). Estas poblaciones consistieron, por un lado, en las personas originarias de dicho sitio, en tanto que por el otro, fueron personas inmigrantes quienes llegaron súbitamente para habitaron este lugar, a causa de la construcción de una planta de generación de energía nucleoelectrica y, posteriormente, por la construcción de una planta de procesamiento de desechos nucleares. Los resultados fortalecieron la hipótesis etiológica de las infecciones en la leucemia en niños. Sin embargo, los autores declaraban que, debido a la información desconocida de aquellos trabajadores quienes llegaron previo a 1983, además de la escasez de información de datos individuales entre los trabajadores de la planta de procesamiento de desechos nucleares, estos los resultados pudieran estar sesgados (Boutou, Guizard, Slama, Pottier, & Spira, 2002).

Sin embargo, la precaución más importante es que los resultados arrojados por este tipo de análisis deben ser interpretados en un contexto temporal y espacial. Es decir, la unidad de análisis de este estudio no es una persona, ni siquiera una población. La unidad de análisis es un conglomerado, ya sea éste un conglomerado espacial, temporal o espacio-temporal; y éstos son

comprendidos dentro de un territorio geográfico o un tiempo específico. No obstante, ello no impide que las inferencias sean extrapoladas a los grupos de población analizados; y de hecho, así se hace. Explicado de otro modo, dos importantes errores podrían suscitarse cuando se interpretan los resultados arrojados por estos estudios: la falacia ecológica y la falacia de agregación (Duarte-Rodríguez et al., 2013).

Ambos términos suelen confundirse, pero sí existe diferencia entre los dos. El primer caso, la *falacia ecológica*, supone un error metodológico, dado que dos análisis diferentes, uno realizado con agregados de datos con datos individualizados, no pueden ser analizados de igual forma. El segundo error, la *falacia de agregación*, se refiere a la extrapolación equivocada de las conclusiones de un estudio donde los datos fueron agrupados, a datos individualizados.

La falacia ecológica es el error ocasionado por ignorar que el comportamiento de un individuo no puede ser inferido—calculado—a partir de características recopiladas a nivel de grupo (Rodrigues-Silveira, 2013). Esto ocurre cuando relaciones no significativas, desde una perspectiva individual, adquieren un carácter contrario, significativo en apariencia, cuando los datos de las personas son agregados; o viceversa. Porta definía, en su diccionario, que "*una correlación entre variables que describen las características de un grupo, no necesariamente es reproducida entre variables que describen las características de los individuos; una asociación que se da a un nivel podría desaparecer en el otro, e incluso revertirse*" (Porta, 2008).

La falacia de agregación, por su parte, no se refiere a ningún error cometido durante el análisis estadístico, tal como la falacia ecológica. La falacia de agregación es un error cometido durante la discusión de los resultados y sus conclusiones posteriores. Es una aplicación errónea de una explicación causal a nivel individual, cuando ésta originalmente fue observada como una relación entre agregados de individuos (Porta, 2008). El comportamiento observado entre un agregado homogeneizado de individuos, no es una réplica del comportamiento que se observa en un nivel individual, donde el fenómeno muestra sus particularidades en cada persona. Cuando se comete este error se está ignorando el hecho de que agregar datos implica una eliminación artificial

de las diferencias entre ellos, u homogeneización, no obstante que los atributos individuales sean muy heterogéneos (Rodrigues-Silveira, 2013).

2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1.1 Planteamiento

La Zona Metropolitana de la Ciudad de México se destaca como una de las poblaciones con mayor incidencia de leucemia aguda linfoblástica infantil en el mundo, con valores por encima de 40 niños por millón, contra los 35-38 por millón de otros países. La leucemia aguda infantil es la enfermedad que más ocasiona muertes infantiles entre 5 y 14 años de edad, con una tasa de 2.5 a 2.7 muertes por cada cien mil niños en la metrópoli de la Ciudad de México. Además, la tasa de mortalidad de niños durante el tratamiento de la enfermedad es elevada, debido, probablemente, a tratamientos menos desarrollados; pero también a que los niños mexicanos muestran peores pronósticos desde el momento del diagnóstico respecto a los niños extranjeros, con una proporción tres veces mayor de niños diagnosticados como de alto riesgo de muerte. Los resultados obtenidos hasta ahora en estudios de la Ciudad de México, sugieren una asociación entre el riesgo para desarrollar leucemia aguda linfoblástica infantil y algunos factores genéticos y ambientales específicos. Respecto al primer punto, los niños de ascendencia hispana muestran mayor propensión para desarrollar la enfermedad, y respecto al segundo punto, en la Ciudad de México se ha observado una posible distribución geográfica heterogénea de los casos incidentes en el espacio de la ciudad, lo cual también concuerda con la literatura científica internacional.

A pesar de los avances en el conocimiento de la biología y el tratamiento de leucemia aguda infantil, la etiología sigue sin resolverse. Un pequeño número de factores de riesgo se han reportado como causales en el desarrollo de esta enfermedad y con todo explican menos de 10% de los casos, quedando el otro 90% de los casos sin una causalidad identificada. Entre los factores de riesgo establecidos están la radiación ionizante, algunos síndromes genéticos, y algunos fármacos utilizados en la quimioterapia. Hasta ahora los mayores logros para aumentar la sobrevivencia de niños enfermos con leucemia se han conseguido en el tratamiento. No obstante, en la búsqueda de maneras para prevenir la enfermedad, se han conseguido algunos cuantos avances, como la cancelación de la pelvimetría con rayos X para control gestacional, dado que la exposición *in*

utero a radiación ionizante es un factor de riesgo para desarrollar leucemia. De este modo, las personas ocupadas de este tema buscan una respuesta exitosa de las causas de la enfermedad para proponer estrategias de prevención.

Varias son las hipótesis propuestas para explicar el origen de la enfermedad, dentro de las cuales se encuentran las hipótesis infecciosas propuestas por Greaves y Kinlen. El equipo de investigación del cual el presente trabajo forma parte, ha estado desarrollando un modelo propio. Este modelo supera la fase hipotética y muestra más propensión hacia la ejecución metodológica. En el centro de su propuesta se encuentra la consideración de variables agrupadas en tres conjuntos: exposición, susceptibilidad y tiempo vulnerable. De estos tres conjuntos, la exposición está conformada por variables que representan posibles factores de riesgo ambientales; la susceptibilidad se refiere a la carga genética con que nace el niño; y el tiempo vulnerable se refiere a los periodos de vida del niño y a cuán prolongado fue el periodo de exposición del niño.

Si acaso los tres grupos de factores mencionados están implicados en el desarrollo de la enfermedad, o no, es un tema que todavía está siendo discutido. Se sabe que en el desarrollo de leucemia aguda linfoblástica hay ciertos re-arreglos génicos, los cuales pueden favorecer u obstaculizar el desarrollo de esta enfermedad. Por ejemplo, se sabe que las tasas de incidencia entre niños de incidencia hispana son mayores, como puede verificarse en los estudios estadounidenses de incidencia de leucemia aguda linfoblástica infantil. Para explicarlo, se ha visto que algunos re-arreglos de mal pronóstico son más frecuentes en la población hispana. Si las diferencias entre los diversos grupos étnicos confieren un grado de susceptibilidad distinto como consecuencia debida a una mayor susceptibilidad genética, o no, es controversial; pero con la evidencia actual puede inferirse que tanto las poblaciones mexicanas de niños, como las hispanoamericanas en general, muestran una susceptibilidad natural, mayor, para desarrollarla.

De todo esto, se infiere que la alta incidencia de leucemia aguda linfoblástica de los niños de la Ciudad de México y su zona metropolitana, se debe a probablemente a una causa genética, expresada como una mayor susceptibilidad para desarrollar la enfermedad entre los niños mexicanos, y no tanto a que éstos se encuentren altamente expuestos a factores de riesgo ambientales.

Sin embargo, la distribución geográfica heterogénea de los casos con leucemia sugiere lo contrario. Así, la carga genética, con la cual los niños nacen, no puede explicar satisfactoriamente estas diferencias geográficas—las cuales, a menudo, son diferencias que también se expresan en el tiempo—; a pesar de que el desarrollo de la enfermedad sí está favorecido o limitado de acuerdo factores genéticos. La explicación debe de estar en otro lado. La evidencia actual en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México apunta a que existen zonas específicas, en el espacio de la ciudad, cuyas tasas de incidencia serían mayores a las tasas de zonas contiguas. Estas agrupaciones de casos de una enfermedad se denominan conglomerados espaciales, y se expresan en un espacio geográfico. El hallazgo de conglomerados espaciales de niños con leucemia aguda linfoblástica manifestaría que muy probablemente existen factores de riesgo ambientales implicados en la etiología de la enfermedad en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México. Además también sugeriría que estos factores se distribuyen heterogéneamente en el espacio geográfico de la ciudad.

Estas conclusiones fortalecerían el modelo etiológico propuesto por nuestro equipo de investigación, puesto que la exposición, o factores de riesgo ambientales, es parte esencial del modelo propuesto. Además, el hallazgo de conglomerados espaciales de niños con leucemia sería la pauta para buscar más asociaciones de riesgo entre niños con leucemia y factores de riesgo ambientales, los cuales se están investigando por nuestro equipo de investigación para llevar a cabo futuras investigaciones.

2.1.2 Pregunta de investigación

Por lo tanto, la pregunta de investigación propuesta para este estudio fue:

- ¿De qué manera se encuentran distribuidos los niños con leucemia aguda linfoblástica en el espacio geográfico de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México?

2.2 JUSTIFICACIÓN

La presente investigación representa un avance académico en la metodología del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, en específico en el campo de la Epidemiología, ya que, hasta ahora, no se han dirigido trabajos del área de la Epidemiología espacial en dicho programa, ni a nivel maestría ni a nivel doctorado.

Este trabajo constituye uno más dentro de una línea de investigación de niños con leucemia de la Ciudad de México y área metropolitana. Hasta el momento se desconocen muchas de las características geográficas de la enfermedad en la metrópoli. Tomando en cuenta que la Epidemiología estudia, de una manera general, para caracterizar la enfermedad en tiempo, lugar y persona, este trabajo constituirá la investigación más profunda en el área del “lugar” de dicha línea de investigación.

Por último, este trabajo es parte de uno mayor de índole interinstitucional, y cuenta con el apoyo registro del Instituto Mexicano del Seguro Social, con las aprobaciones de sus comités de ética y científico. Su fin es proveer conocimiento útil para mejorar la investigación de la leucemia aguda en niños, dentro del instituto, y también para el resto de las instituciones participantes.

2.3 OBJETIVOS

2.3.1 Objetivo general

- Explicar el tipo de distribución geográfica—homogénea o heterogénea—con que los casos de leucemia aguda linfoblástica infantil se distribuye en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México.

2.3.2 Objetivos específicos

- Describir la localización geográfica de los casos y no casos de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México participantes en el estudio.

- Determinar la presencia de conglomerados espaciales de niños con leucemia aguda linfoblástica en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México.

2.4 HIPÓTESIS

2.4.1 Hipótesis general

- La distribución geográfica-espacial de niños con leucemia aguda linfoblástica, en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, es heterogénea, en forma de conglomerados espaciales

2.5 METODOLOGÍA

2.5.1 Tipo de estudio

Detección de conglomerados: método *Scan* de Kulldorff, análisis regional, puramente espacial, de probabilidad binomial (casos *versus* no casos) y discreta. Estudio de Epidemiología espacial, propósito descriptivo. Recolección de datos primarios, enfoque ambispectivo.

2.5.2 Población de estudio

2.5.2.1 Niños con leucemia

Los casos a estudiar son niños o niñas de 17 y menos años, diagnosticados con leucemia aguda; que tengan diagnóstico de leucemia aguda a través de aspirado de médula ósea; que sean residentes de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, por lo menos hasta el desarrollo de la enfermedad y su diagnóstico; y que los padres acepten por escrito participar en el estudio. Se buscaron en hospitales de tercer nivel del IMSS, ISSSTE, SS y SSDF.

De estos niños se buscaron sus domicilios, los cuales fueron transformados en coordenadas geográficas.

2.5.2.2 Niños sin leucemia

Este grupo de niños es denominado no-casos, y está constituido por niños o niñas de 17 y menos años, sin leucemia aguda infantil, localizados en las clínicas de primero y segundo nivel del IMSS, ISSSTE, SS y SSDF. Los padres aceptaron de aceptar por escrito participar en el estudio. Estos padres fueron entrevistados en diversos servicios clínicos, tomando en cuenta las necesidades del pareamiento, en días aleatorios.

Del mismo modo que con los casos, de la población de no-casos bajo estudio se buscaron sus domicilios, los cuales fueron transformados en coordenadas geográficas.

2.5.2.3 Pareamiento

Los casos y los no-casos fueron pareados por sexo, edad e institución de salud adscrita. El sexo en hombre y mujer; la edad por meses cumplidos al momento del diagnóstico (casos) y al momento de la entrevista (no-casos), independientemente de cuándo éstos hubieran ocurrido; la institución de salud adscrita se refiere a IMSS, ISSSTE y SS-SSDF.

2.5.2.4 Espacio de estudio

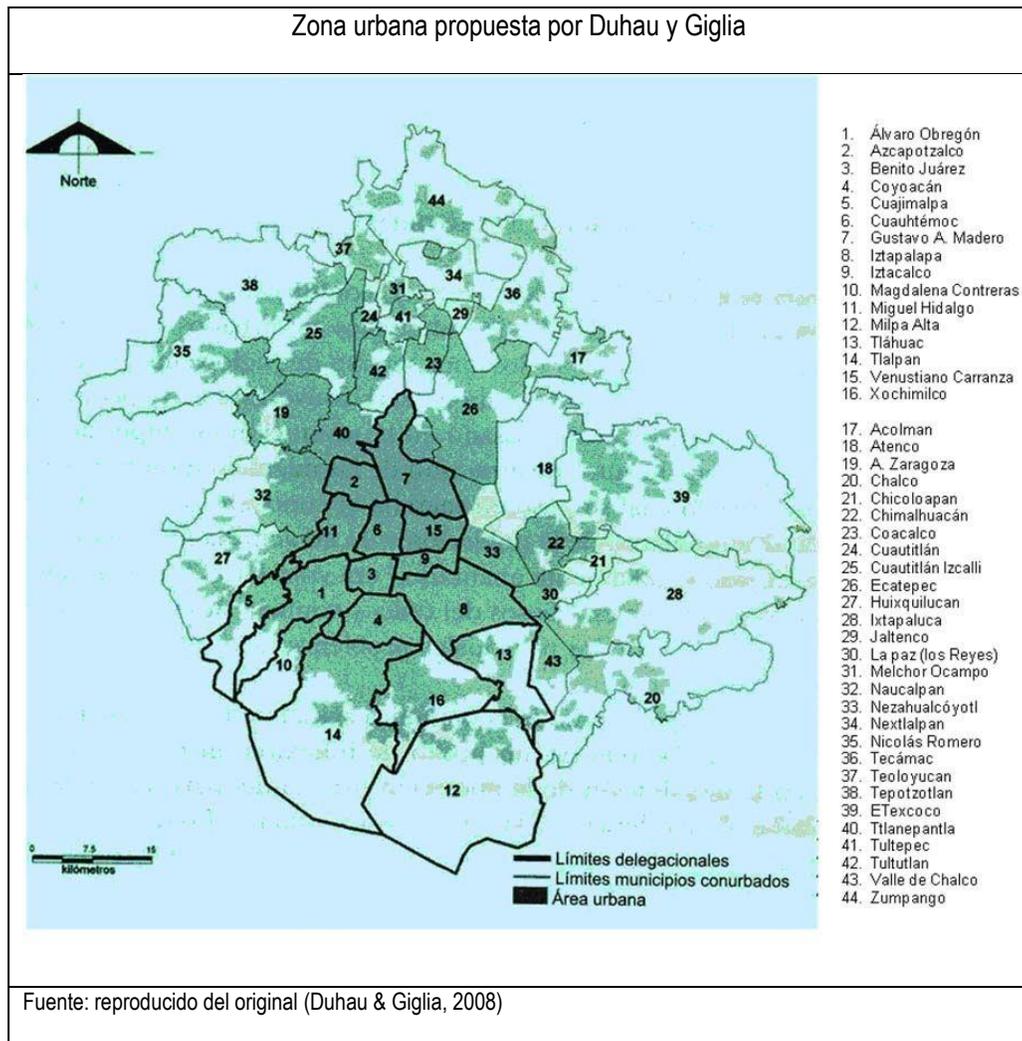
El marco geográfico del estudio es casi toda la Zona Metropolitana de la Ciudad de México (ZMCM) constituida por las 16 delegaciones del Distrito Federal y los 59 municipios del Estado de México; se excluyó el municipio de Tizayuca, debido a que no se tuvo acceso a sus datos, el cual constituye el único municipio del estado de Hidalgo reconocido oficialmente como parte de la ZMCM (CONAPO-INEGI, 2012).

Sin embargo se necesitó estratificar todo este territorio en unidades menores, para analizar más profundamente la distribución geográfica de los niños con leucemia. La unidad mayor es la de toda la zona metropolitana, que es la suma del Distrito Federal más los municipios del Estado de México; la unidad menor es el territorio más externo de la metrópoli, el cual constituye el sector menos urbanizado, o rururbano, denominado Espacio rururbano. En medio se encuentra un territorio propuesto por Duhau y Giglia, el cual representa la zona más densamente urbanizada de la metrópoli (Duhau & Giglia, 2008),

denominado en este trabajo Espacio urbano, el cual se conforma de la suma de las delegaciones del Distrito Federal y de los municipios del Estado de México más cercanos al Distrito Federal.

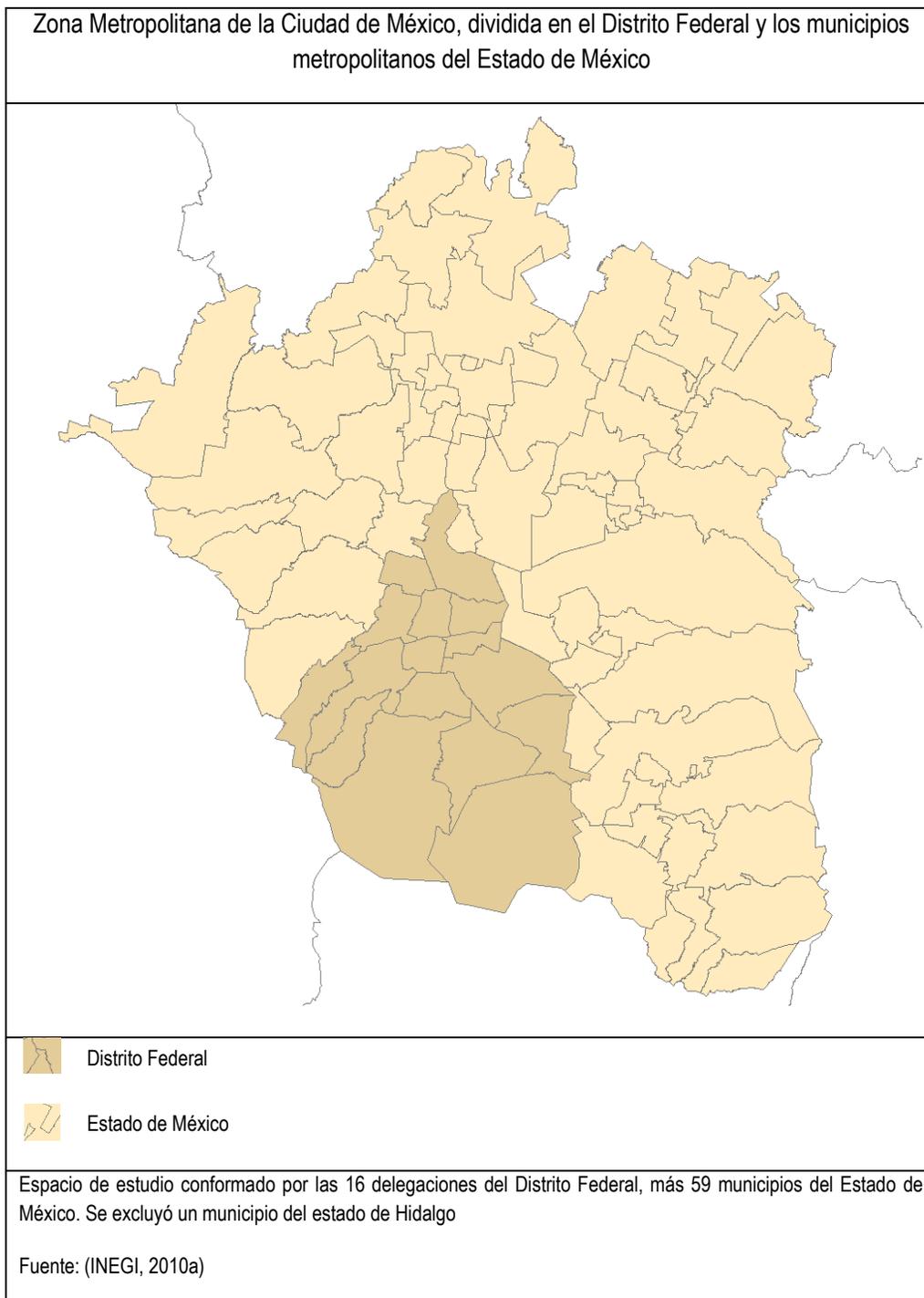
De tal forma que el espacio analizado se ordenó en tres sectores:

1. Espacio rururbano
2. Espacio urbano
3. Zona Metropolitana de la Ciudad de México

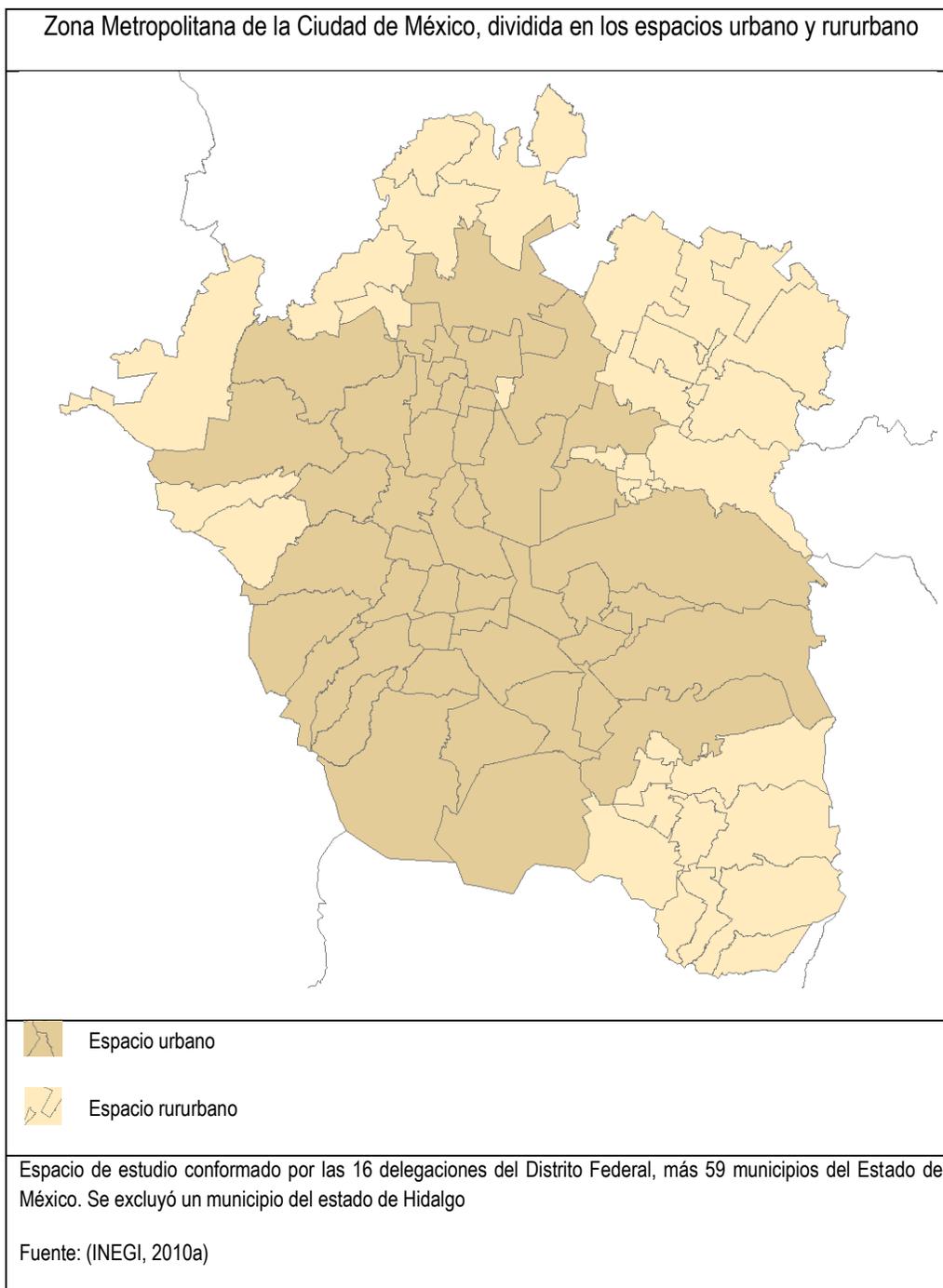


Debe de hacerse hincapié en que el espacio urbano incluye algunos municipios del Estado de México, no todos; y que la unión del resto de los municipios,

incluidos en el Espacio rururbano, más aquéllos, suma la totalidad de los municipios metropolitanos del Estado de México; además de que también incluye al espacio del Distrito Federal con todas sus delegaciones políticas.



Se eligió hacerlo así, puesto que hacer una simple división entre Distrito Federal contra Estado de México sigue un criterio artificial ajeno a la naturaleza de la enfermedad.



Por su parte, la división de estos espacios en zonas muy urbanizadas y poco urbanizadas (Espacio urbano contra Espacio rururbano), considera factores que no pudieron ser medidos, pero son reales, como el efecto de la diferente densidad de población, la diferencia de exposición a factores ambientales, el distinto nivel socioeconómico, las diferentes ocupaciones de los padres, entre otros.

2.5.3 *Spatial scan statistic* (barrido estadístico espacial)

Para realizar el análisis del presente trabajo se ha elegido un método estadístico que busca datos agrupados. El método se denomina *scan statistic*, pero en específico se ha elegido una derivación de éste, el cual está especialmente diseñado para buscar datos agrupados en un contexto espacial (geográfico): *spatial scan statistic*.

Los eventos de salud son sucesos que se pueden reducir a un proceso de puntos. Un proceso de puntos es una representación matemática de dichos sucesos: cada evento es representado como un punto. En términos cotidianos, estos puntos representan la localización espacial y temporal de los niños estudiados por esta investigación. La ocurrencia de estos eventos sigue una causalidad estocástica, en donde cada uno de ellos está influenciado por eventos anteriores, ya que si un evento sucede, éste tiende a incrementar la probabilidad de que otro ocurra después. Esta propiedad provoca que los casos se conglomeren. Es como si el proceso se auto-estimulara; es decir, una vez iniciado, se promueve a sí mismo (Gil Bellosta, 2014).

Sin embargo, también es cierto que la agrupación de casos puede ser meramente debida al azar. El método *Spatial scan statistic* estima si estas agrupaciones de puntos son conglomerados estadísticamente significativos, y no que se deban sólo al azar; además de que también se encarga de detectarlos (Kulldorff, 1999). Algunos autores traducen el nombre del método como rastreo estadístico espacial; e incluso como barrido estadístico espacial. Esta última denominación da una idea más clara del procedimiento, ya que en realidad sí se hace un barrido matemático de la información arrojada por la investigación. Este barrido puede ser descrito como una revisión gradual de puntos a lo largo de un espacio geográfico. Para ello, el análisis se auxilia de una herramienta denominada ventana, que no es sino un marco dimensional utilizado para

ubicar, dentro de él, los cálculos necesarios. Esta ventana puede ser tan simple como la representación de un área geográfica o de un intervalo de tiempo. Así, se realiza un análisis probabilístico de frecuencias ocurridas dentro del marco dimensional y fuera del mismo; si la frecuencia es lo suficientemente mayor adentro que afuera, entonces allí hay un conglomerado (Kulldorff, 2015).

2.5.3.1 Método Scan de Kulldorff

La prueba de detección de conglomerados a utilizar en el presente estudio es el método *Scan* de Kulldorff, por dos técnicas: Bernoulli y Poisson. La diferencia entre estas dos técnicas es su unidad de análisis geográfica. Bernoulli utiliza a los individuos como unidad de análisis, en tanto que Poisson utiliza territorios definidos, que en este proyecto estuvieron constituidos por las delegaciones políticas y los municipios de la ZMCM. Teóricamente, la técnica de Kulldorff basada en la distribución de probabilidades de Bernoulli permite analizar el espacio geográfico como un continuo, utilizando para ellos círculos virtuales, de radio variable (el máximo es el 50% del área analizada) y concéntricos a la localización de cada individuo (casos y no-casos). Por medio de Poisson, el espacio geográfico es analizado como una dimensión conformada por unidades separadas y no continuas entre sí, estadísticamente, que son estas delegaciones y municipios.

Ambas técnicas muestran ventajas y desventajas. Bernoulli es muy sensible a la calidad de los datos de los no-casos. En cambio, la técnica de Poisson es muy robusta en este sentido, pues no depende de dichos datos; pero, por contraparte, sólo puede detectar los territorios que llegaron a contener un conglomerado, a *grosso modo*, sin poder distinguir con exactitud en dónde están localizados dichos conglomerados.

La distribución geográfica de niños con leucemia es un fenómeno de datos estadísticos discretos. Una de las características que definen el estudio de la epidemiología espacial, es que los datos capaces de ser mapeados son frecuentemente discretos. La localización de niños con leucemia, propia del estudio propuesto, es un dato capaz de ser representado espacialmente en un mapa. Cada niño es un evento bien localizado en el espacio geográfico, su distribución geográfica no guarda relación con los otros niños, por lo que no se juzga como una variable continua. La metodología elegida es el método *Scan* de

Kulldorff 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.

Los datos necesarios para el presente estudio son los domicilios de los niños al momento de ser diagnosticados. Se preguntará dónde vivían los niños con LA hasta un año antes de haber sido diagnosticados; a los niños no-caso se les preguntará dónde vivía cuando fueron entrevistados, hasta un año antes de esa fecha. Sus domicilios serán georreferenciados, buscando sus coordenadas en un mapa.

El método de Kulldorff utiliza una lógica geométrica: estima la cantidad de localizaciones de algún fenómeno dentro de una superficie geográfica de forma circular, o ventana circular. Esta área es imaginaria y no corresponde con ningún territorio específico. Las localizaciones que se harán serán las de los casos y las de los no-casos. Cuando se compara la cantidad de casos contra la cantidad de no-casos que se encuentren ubicados dentro de dicha ventana circular, en realidad se está utilizando el principio de Bernoulli. 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 no-casos.

El método de Kulldorff calcula el número de eventos esperado tanto de casos como de no-casos, 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:

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

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

Donde Z denota las ventanas circulares colocadas en el centroide de una región N ; $N(Z)$ es el número de niños hallados en el estudio (o casos aleatorios); $e(Z)$ denota el número de casos esperados dada la condición de nulidad. La condición de nulidad es la especificada en H_0 , que en otras palabras significa que el número hallado de casos en el estudio nunca fue significativamente diferente al número esperado, dentro de ninguna de las áreas circulares consideradas en el

estudio. La hipótesis alternativa (H_1) sostiene, por su parte, que cuando menos alguna área circular, de todas las que se computaron, sí tuvo un número de casos mayor al esperado.

El número esperado de niños se calcula automáticamente; y las áreas circulares en realidad son muchas, al menos una por cada niño involucrado en el estudio. Estas áreas se calculan con algoritmos computacionales. 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, puede considerarse la existencia de un conglomerado. En este estudio, si los niños con LAL observados son suficientemente más numerosos que los niños esperados, puede considerarse el mismo resultado.

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 Kulldorff 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 .

Históricamente, el método de Kulldorff 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. 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. Kulldorff 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 Kulldorff 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 área de estudio.

2.5.3.2 Interpretación de los resultados de un estudio de conglomerados

En general se acepta que la explicación de una distribución heterogénea reside en la distribución desigual de los factores causales de la enfermedad en el tiempo y el espacio. Los factores subyacentes pueden variar por su ubicación, o a través del tiempo. Un análisis de conglomerados puede evidenciar los efectos hipotéticos de dicha variación sobre la distribución de la población. Es decir, si hay una diferencia espacial o temporal de la incidencia de una enfermedad, esto podría sugerir la presencia de un factor.

Cuando se detecta un conglomerado, esto sugiere que un factor ambiental puede estar implicado en el desarrollo de este problema de salud. Se sabe que al nivel de los individuos, los factores genéticos son más importantes para la ocurrencia de la enfermedad. Sin embargo, cuando se tiene que explicar la enfermedad al nivel de la población general, los factores ambientales y de estilo de vida tienen un mayor peso relativo (Rose, 1985).

2.5.3.3 Hospitales

Los hospitales desde los cuales se han tomado los casos dependen de distintas instancias (IMSS, ISSSTE, SS y SSDF): pertenecientes al IMSS: Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital General de México, Centro Médico Nacional La Raza y Hospital Regional Gabriel Mancera. Pertenecientes a la SS: Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, Instituto Nacional de Pediatría y el Hospital Juárez de México. Pertenecientes al ISSSTE el Centro Médico Nacional “20 de noviembre”. Pertenecientes al Gobierno del Distrito Federal se incluirá al Hospital Pediátrico de Moctezuma; y del Gobierno del Estado de México se incluirá al Hospital del Niño.

Este estudio utiliza un registro de base poblacional; el registro es de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional Siglo XXI. En él han participado todos los hospitales de la metrópoli que atienden niños con leucemia aguda. Todos los pacientes con leucemia aguda son diagnosticados por aspirado de médula ósea (*International Classification of Disease for Oncology, ICD-O2; 1990*).

2.5.4 Modelo conceptual

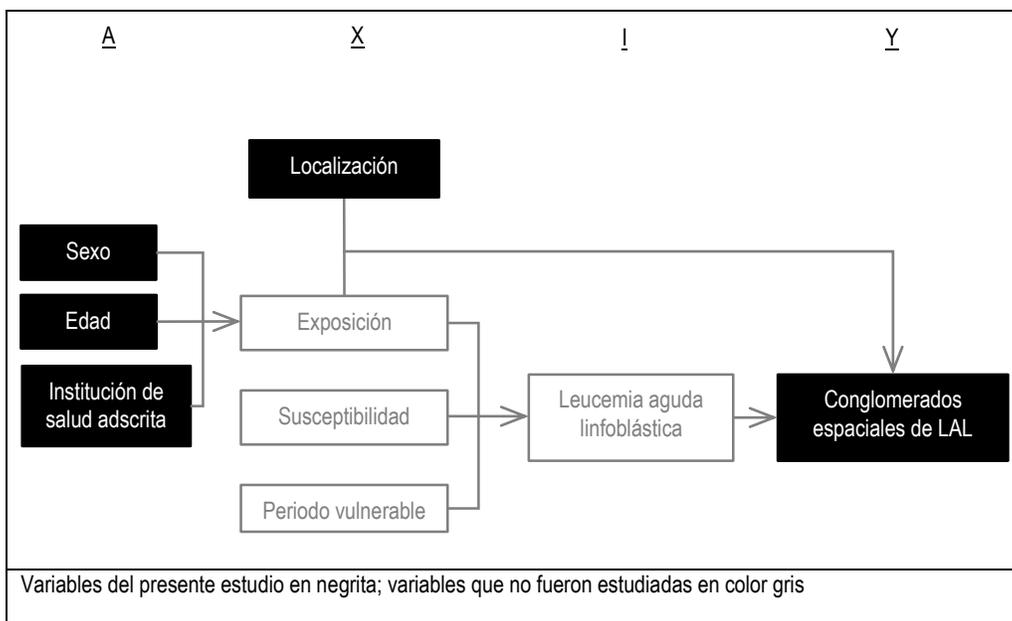
La asociación que existe entre los casos incidentes de LAL y los conglomerados espaciales, es que estos últimos son dependientes de que existan los primeros. El trabajo aquí presentado tiene un fin descriptivo, y se pretende explicar sólo la distribución geográfica de los niños con leucemia.

Para lograrlo, se seleccionaron cuatro variables necesarias para ejecutar la detección de conglomerados espaciales. Estas cuatro variables fueron: los domicilios de los niños, su edad, sexo e institución de salud adscrita. La primera variable es absolutamente necesaria para evaluar la existencia de los conglomerados; las tres últimas son variables de pareamiento entre casos y no-casos. No se utilizaron para controlar exposiciones a factores de riesgo, puesto que éste no es el fin del estudio, sino para evitar sesgos de selección entre ambos grupos.

Por lo tanto, sólo se asume que, producto de la interacción entre la exposición—a factores ambientales—y de la distribución geográfica de la misma, es que los casos de niños con leucemia aguda linfoblástica se ordenan en un conglomerado o no; en una distribución espacial heterogénea u homogénea, respectivamente.

Este modelo conceptual pretende integrarse dentro del modelo para identificar la etiología de la LAL en niños propuesto por nuestro equipo de investigación.

Modelo conceptual



2.5.5 Definición de variables

2.5.5.1 Localización

- Definición conceptual:
 - Es la localización geográfica de la dirección postal de residencia durante el momento del diagnóstico; o durante el momento de la entrevista, cuando los niños no eran pacientes de LAL.
- Definición operacional:
 - Coordenadas UTM de los domicilios de cada niño bajo estudio. Son coordenadas geográficas convertidas a cartesianas, bajo una proyección Universal Transversa de Mercator (UTM).
- Tipo de variable:
 - Cuantitativa discreta, espacial

2.5.5.2 Distribución geográfica en conglomerados espaciales

- Definición conceptual:
 - “Un conglomerado espacial se define como 'la agrupación irregular de casos de cualquier enfermedad en el espacio.' Tal distribución irregular es un fenómeno general y no se limita a una pequeña área específica. Estas irregularidades pueden surgir ya sea porque hay un número reducido de áreas con una incidencia

mucho mayor a lo esperado, o porque hay un gran número de áreas con una incidencia moderadamente aumentada. La presencia de la agrupación espacial puede indicar la participación de un factor ambiental..." (40)

- Definición operacional:
 - Presencia o ausencia de un conglomerado espacial, o varios, estadísticamente significativos, detectados en cualquier parte de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México (ZMCM), o de sus sectores (Espacio urbano y Espacio rururbano)
- Categorías:
 - Presencia de conglomerados espaciales en la ZMCM o sus sectores
 - Ausencia de conglomerados espaciales en la ZMCM o sus sectores
- Tipo de variable:
 - Cuantitativa, dicotómica

2.5.5.3 Institución de salud adscrita

- Definición conceptual:
 - Es la institución de salud en la cual el niño, enfermo o no enfermo, recibe atención de salud
- Definición operacional:
 - Cada niño es clasificado según la institución en la cual está adscrito. Si el niño no está enfermo de leucemia, y en lugar de ir a un hospital de segundo nivel o a una clínica con una clara pertenencia a una institución, acude a un consultorio privado, la institución será aquella en donde se abordó para hacerle la entrevista
- Tipo de variable:
 - Cualitativa, nominal
- Categorías:
 - IMSS
 - ISSSTE
 - SSa
 - SSDF

2.5.5.4 Edad

- Definición conceptual:
 - Tiempo, en meses transcurridos, que ha vivido el niño
- Definición operacional:
 - Diferencia entre el día de diagnóstico y el día de nacimiento, para los niños enfermos; entre el día de entrevista y el día de nacimiento, en niños no enfermos
- Tipo de variable:
 - Cuantitativa, continua

2.5.5.5 Sexo

- Definición conceptual:
 - Distinción biológica sexual de los niños
- Definición operacional:
 - Diferencia entre personas de sexo masculino y sexo femenino
- Tipo de variable:
 - Cualitativa, dicotómica
- Categorías:
 - Masculino
 - Femenino

2.5.6 Plan de análisis

2.5.6.1 Localización, Institución de salud adscrita, Edad, Sexo:

- Análisis univariado: frecuencias de la enfermedad por edad y sexo

2.5.6.2 Distribución geográfica de casos incidentes:

- **En la ZMCM:** prueba *Scan* de Kulldorff, espacial, distribución de probabilidad binomial de Bernoulli, realizado con casos y no casos. También una prueba *Scan* de Kulldorff, espacial, de acuerdo a una distribución de probabilidad discreta de Poisson.
- **Análisis en el análisis estratificado definido por espacios urbano y rururbano; y entre niños menores de 6 años y de 6 años y mayores:**

prueba *Scan* de Kulldorff, espacial, de acuerdo a la distribución de probabilidad discreta de Poisson; pero ahora incluyendo ambas covariables, primero de forma independiente una de la otra, y después simultáneamente, para verificar una posible interacción.

2.5.7 Aspectos éticos

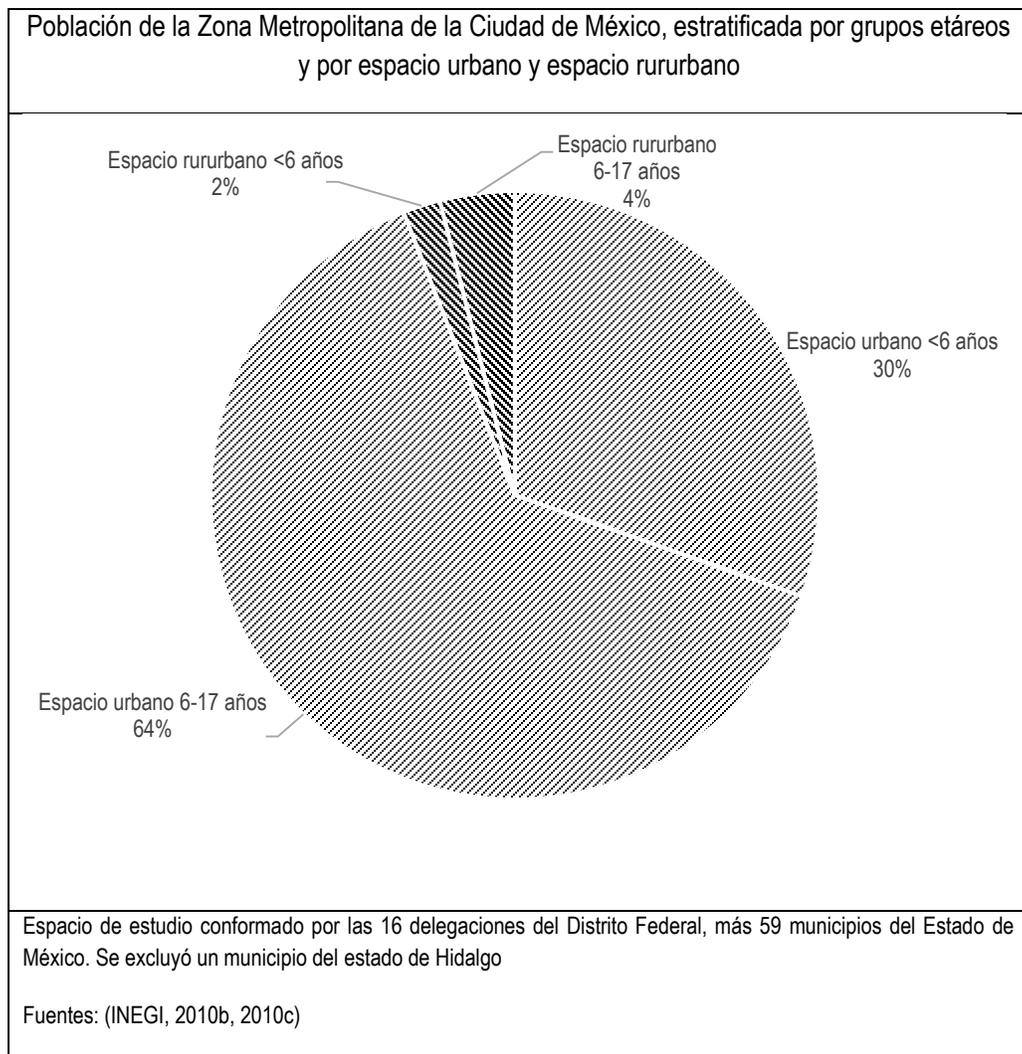
El presente proyecto representa un riesgo mínimo para los casos y no casos. No hay riesgo invasivo puesto que no serán tomadas muestra o biopsias. Todos los datos personales o cualquiera información que posibilite la identificación de los participantes (como las direcciones de sus domicilios), serán confidenciales. Los casos, los no casos, y sus tutores, han sido informados y participaron voluntariamente, firmando una carta de consentimiento. El proyecto ha sido aprobado por el Comité Científico y el Comité de Ética del IMSS.

3 RESULTADOS

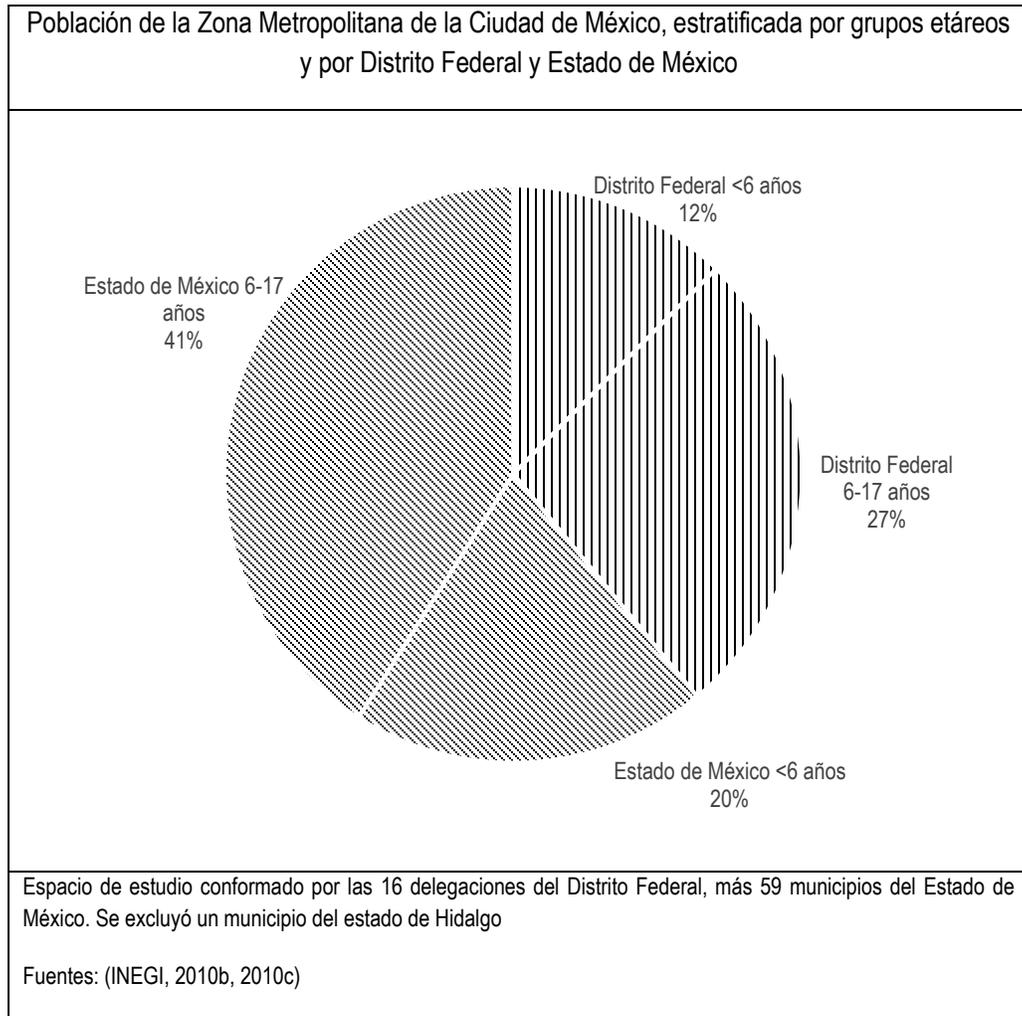
3.1 RESULTADOS

3.1.1 Población subyacente

Cuando se analizan las poblaciones de los distintos territorios que conforman la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, se observa una diferencia notable entre el espacio urbano de la metrópoli y el espacio rururbano, dado que 94% de la población vive en el espacio urbano de la metrópoli, en tanto que sólo el 6% reside en el espacio rururbano.

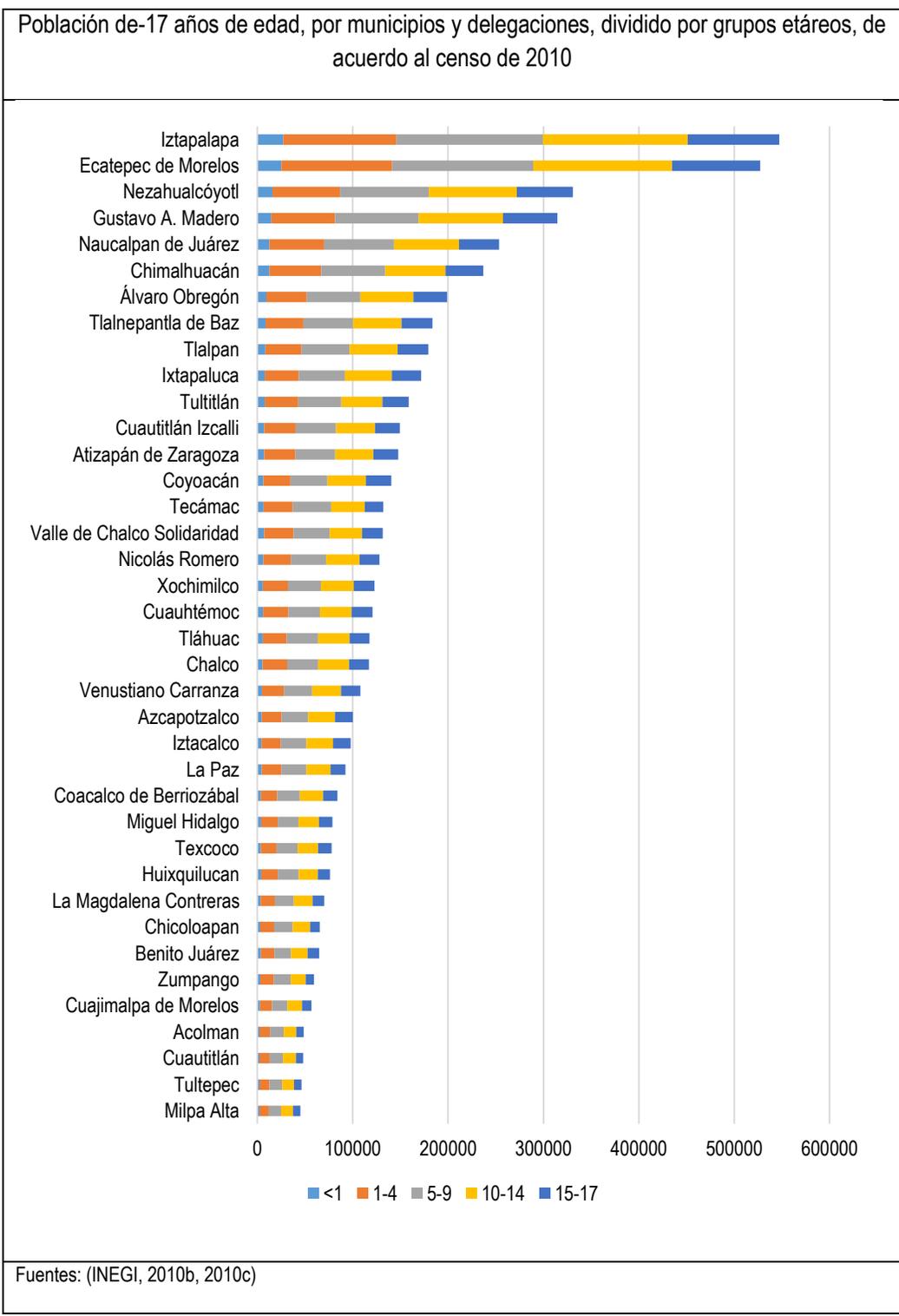


Las diferencias entre el estado de México y el Distrito Federal son menores, mas aun así importantes, puesto que en el Estado de México vive el 61% de la población de niños y adolescentes entre 0-17 años, y en el Distrito Federal vive el 39%.



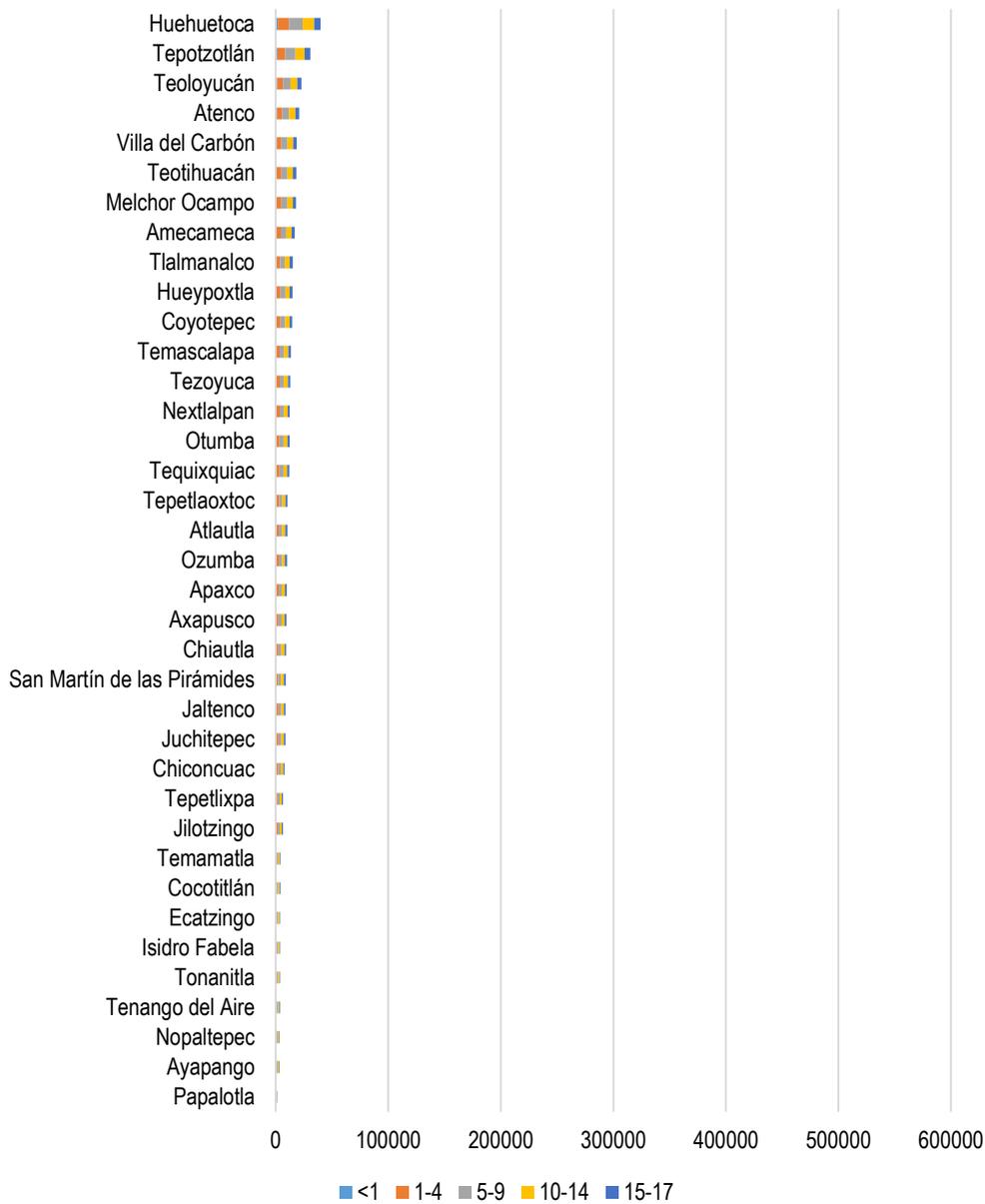
Las diferencias descritas permiten inferir las diferentes densidades de población de la población subyacente, sobre todo entre las zonas urbanizadas y las menos urbanizadas. La población entre los distintos municipios y delegaciones de la ZMCM describe diferencias muy extremas. Las demarcaciones políticas más pobladas, con alrededor de un millón de niños y adolescentes entre 0 y 17 años de edad, son Iztapalapa (1,815,786), Ecatepec de Morelos (1,656,107), Nezahualcóyotl (1,110,565), Gustavo A. Madero (1,185,772) y Naucalpan de

Juárez (833,779). Por el otro lado, los lugares menos habitados son Papalotla (4,147), Ayapango (8,864), Nopaltepec (8,895), Tenango del Aire (10,578) y Tonanitla (10,216). La relación de población entre la delegación Iztapalapa y el municipio de Papalotla, los lugares más y menos poblados respectivamente, es superior en más de 400 veces. Esta condición se ve reflejada en el número de casos de leucemia aguda linfoblástica presentes por municipios y delegaciones, ya que en algunas localidades éstos no se presentaron durante los seis años que se tienen de registro.



Población de-17 años de edad, por municipios y delegaciones, dividido por grupos etáreos, de acuerdo al censo de 2010

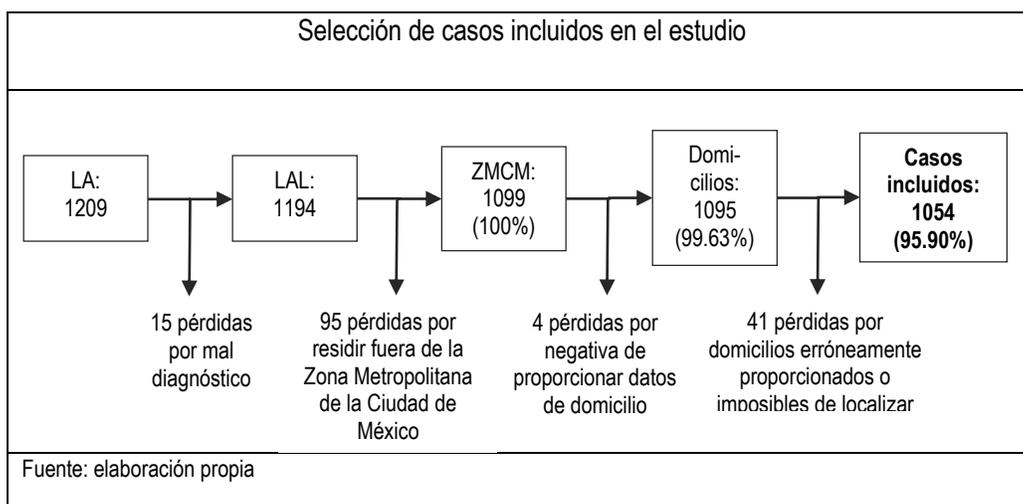
Continuación: Población total por grupos etáreos de acuerdo al censo de 2010



Fuentes: (INEGI, 2010b, 2010c)

3.1.3 Frecuencias de casos

Del total de niños diagnosticados con LA durante los periodos 2006-2007 y 2010-2011, sólo 1194 fueron confirmados con el diagnóstico de LAL. Cuando se procedió a localizarlos, se tuvieron que excluir 95 niños por residir fuera de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, quedando 1099. De ellos, 4 pacientes no cedieron sus direcciones postales, por lo que fueron excluidos también. Así, restaron 1095 niños potencialmente incluidos en la investigación. Sin embargo, al buscar las coordenadas geográficas, 41 casos más fueron restados, debido a que tampoco se encontraban dentro de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, o que los domicilios fueron proporcionados con datos tan poco específicos, e incluso irreales, que fueron demasiado vagos como para poder georreferenciarse.



Un total de 1054 casos de niños y adolescentes con LAL fueron incluidos en el estudio, lo cual representa el 95.9% de la muestra posible. Todos ellos fueron diagnosticados con LAL entre los años de 2006-2012 (2006-2007 y 2010-2010) en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México; sus edades varían entre 0 y 17 años, en ambos sexos, con una mediana de 6 años de edad.

También se incluyeron 1054 no-casos, a fin de realizar el análisis de conglomerados espaciales por el método de Bernoulli. Éstos se parearon en una proporción de 1:1, los cuales se obtuvieron mediante entrevistas directas realizadas entre niños y adolescentes, en clínicas de salud y hospitales. Se buscó que éstos fueran pareados por sexo, edad (± 12 meses) e institución de salud.

La frecuencia de casos diagnosticados por año es estable, con un promedio de 211 niños diagnosticados cada año. Sólo los años 2007 y año 2011 son ligeramente diferentes, con un pequeño aumento y descenso, respectivamente.

Por otro lado, la relación entre sexos es ligeramente superior para los hombres, con 1 mujer por cada 1.13 hombres. Esta relación se mantuvo casi igual en todos los años, excepto en el año 2007, donde la relación fue un virtual 1:1.

Las frecuencias de casos por grupos de edad se analizaron de dos maneras. Se encontró que los casos más frecuentes son niños que se encuentran en edades entre 1 a 4 años, seguido de los niños de 5-9 años de edad. Los menos frecuentes son niños y adolescentes de menos de un año y de más de 15 años de edad, respectivamente.

En el análisis de edades cuyo límite está fijado por los 6 años de edad, las frecuencias entre niños menores de 6 años y de 6 años en adelante son prácticamente las mismas. En un análisis más detallado, hubo 525 niños de <6 años, y 529 niños y adolescentes entre 6 y 17 años. Cuando se tomaron en cuenta sólo los niños y adolescentes entre 6 y 14 años, éstos fueron 469.

Distribución de frecuencias de casos por sexo, 2006-2007, 2010-2012

Sexo	Total (%)
Hombres	559 (53)
Mujeres	495 (47)
Total	1054

Fuente: elaboración propia

Distribución de frecuencias de casos por institución de salud adscrita, 2006-2007, 2010-2012

Institución	Total (%)
IMSS	441 (42)
ISSSTE	32 (3)
SS/SSDF	581 (55)
Total	1054

Fuente: elaboración propia

Distribución de frecuencias de casos por edad, 2006-2007, 2010-2012		Distribución de frecuencias de casos por territorio de residencia, 2006-2007, 2010-2012	
Edades	Total (%)	Territorio	Total (%)
<1	38 (4)	Urbano	1016 (96)
1-4	417 (40)	Rururbano	388 (4)
5-9	305 (29)	Distrito Federal	445 (42)
10-14	234 (22)	México	609 (58)
15-17	60 (6)	Zona Metropolitana de la Ciudad de México	1054
<6	525 (50)		
>6	529 (50)		
Total	1054		

Fuente: elaboración propia

Fuente: elaboración propia

De las instituciones de salud participantes, de acuerdo a la adscripción de los pacientes, la más frecuente de todas es la Secretaría de Salud con 521 casos, y después el IMSS, con 441 casos. Debe de aclararse que la Secretaría de Salud y la Secretaría de Salud del Distrito Federal atienden al mismo grupo de población, por lo que, en conjunto, tanto la SS y la SSDF atendieron a 581 casos.

Por último, las frecuencias de casos de acuerdo a las dos clasificaciones territoriales muestran importantes diferencias. La clasificación política, en Distrito Federal y Estado de México, muestra una diferencia sensible a favor del Estado de México, con más casos (57.77 contra 42.22%, para el Estado de México y el Distrito Federal, respectivamente). En cambio, las diferencias entre la zona urbanizada y la rururbana (o poco urbanizada y con actividad agropecuaria), es sumamente notable, con la casi totalidad de los casos hallados en el área urbanizada (94 contra 6%).

3.1.4 Conglomerados espaciales

Se encontraron ocho conglomerados por la técnica de Bernoulli—probabilidad dicotómica—, los cuales cumplían con el criterio de selección de estar conformados por diez o más casos. Por la técnica de Poisson—probabilidad discreta—, se hallaron dos conglomerados. En ambas técnicas, el primero de los conglomerados es el principal y los restantes son secundarios. Por otro lado, cuando se realizó el análisis estratificado por las variables de *Espacio urbano* y

Niños menores de 6 años, los resultados no mostraron ninguna diferencia, sino que los conglomerados encontrados fueron iguales.

De acuerdo a la técnica de Bernoulli, el conglomerado principal está formado por 172 niños, de los cuales 132 fueron casos; es decir, el 12.5% del total de casos. El riesgo de estar incluido en el conglomerado fue de 1.61; la relación de casos observados contra esperados fue de 1:1.53, y de acuerdo a los resultados arrojados por *SaTScan*, el conglomerado espacial tuvo una significancia cuyo valor p es <0.0001 . Este conglomerado espacial se localiza hacia el oeste (poniente) de la ZMCM, específicamente en los territorios de los municipios de Huehuetoca, Coyotepec, Teoloyucan, Tepotzotlán, Cuautitlán y Cuautitlán Izcalli; Tultitlán, Tlalnepantla de Baz, Atizapán de Zaragoza, Nicolás Romero y Naucalpan de Juárez; y también en los municipios de Villa del Carbón y Jilotzingo, los cuales son limítrofes al espacio descrito. Todos estos municipios corresponden al área que ocupa dicho conglomerado.

También se encontraron siete conglomerados más, secundarios, los cuales tenían 10 o más casos de leucemia aguda infantil, y cuya área no se solapaba con las áreas de otros conglomerados, que además tuvieron una significancia estadística importante. Los conglomerados secundarios son:

- Conglomerado espacial 2, con 129 niños, de los cuales 91 son casos, ubicado hacia el noreste, en los municipios de Acolman, Tezoyuca, Ecatepec, Atenco, Texcoco, Chiautla, Chiconcuac; Tepetlaoxtoc, Ixtapaluca, Chicoloapan, La Paz y Nezahualcóyotl.
- Conglomerado espacial 3, con 92 niños, de los cuales 69 son casos, ubicado hacia el sureste, en los municipios de Valle de Chalco, Ixtapaluca, Cocotitlán, Temamatla, Tlalmanalco, Ayapango y Amecameca; y en las delegaciones Tláhuac y Milpa Alta.
- Conglomerado espacial 9, con 121 niños, de los cuales 48 fueron casos, ubicado hacia el oeste, en las delegaciones Álvaro Obregón, Cuajimalpa de Morelos, Miguel Hidalgo; y los municipios de Huixquilucan y Naucalpan de Juárez.
- Conglomerado espacial 13, de 38 niños, con 29 casos, ubicado hacia el norte, entre los límites Ecatepec de Morelos y la porción oriental de Tlalnepantla de Baz.

- Conglomerado espacial 16, de 12 niños, pero con 11 casos, ubicado en su totalidad hacia el sureste de la delegación Coyoacán.
- Conglomerado espacial 21, que tuvo 24 niños y de los cuales 14 fueron casos, ubicado en la delegación Azcapotzalco y los límites del municipio de Naucalpan de Juárez.

La suma de casos de estos conglomerados constituye el 37.38% del total de casos en estudio.

Resumen de los conglomerados espaciales detectados mediante la técnica de Bernoulli

Conglomerado	Observados / Esperados	Riesgo relativo	Porcentaje de casos en el área	Valor <i>p</i>
1	1.53	1.61	76.5	<1×10 ⁻¹⁷
2	1.62	1.67	80.9	<1×10 ⁻¹⁷
3	1.63	1.67	81.3	<1×10 ⁻¹⁷
9	1.57	1.6	78.5	<1×10 ⁻¹⁷
13	1.68	1.7	84.1	<1×10 ⁻¹⁷
16	1.95	1.96	97.3	<1×10 ⁻¹⁷
21	1.77	1.78	88.3	<1×10 ⁻¹⁷

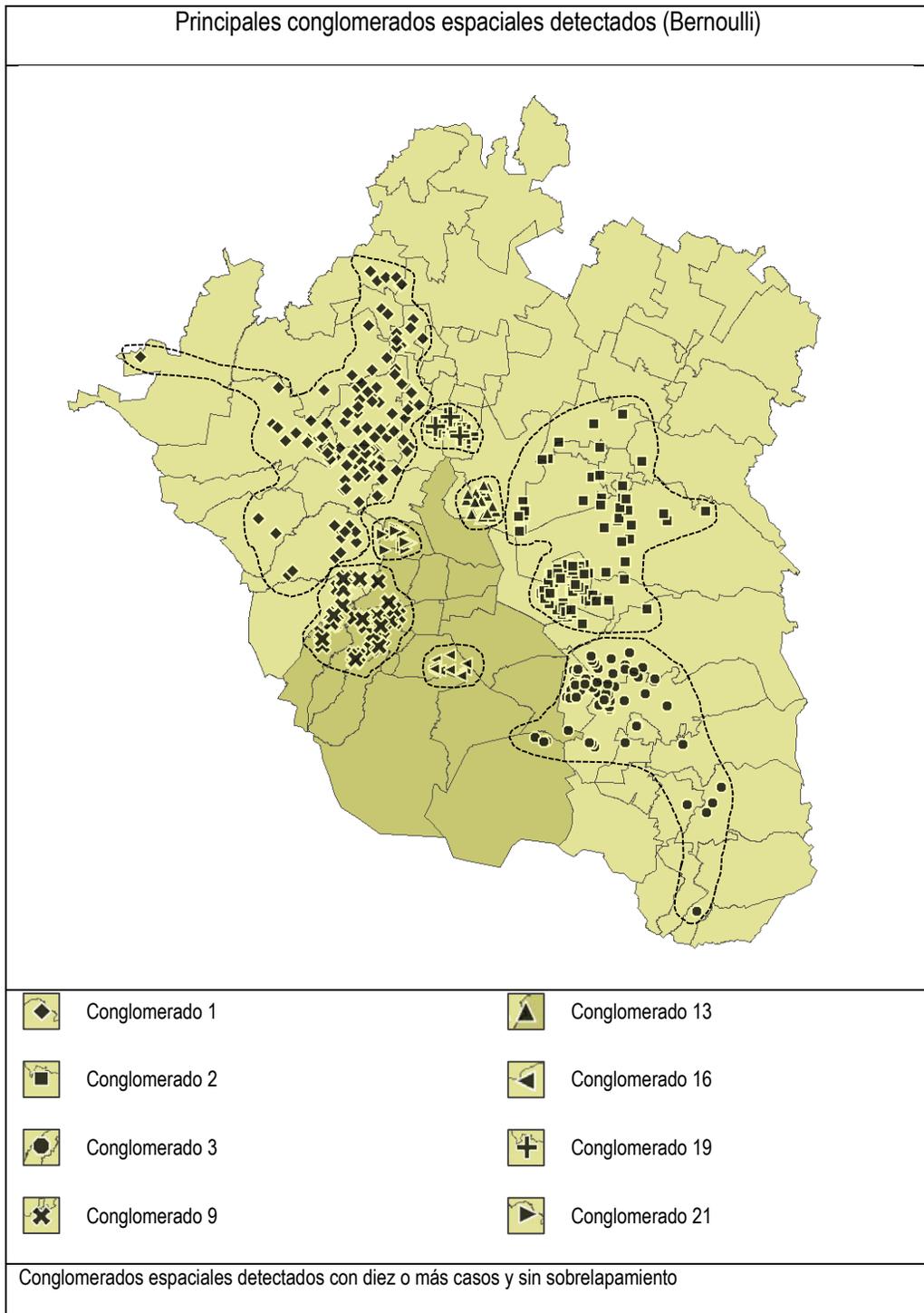
Fuente: elaboración propia

Resumen de los conglomerados espaciales detectados mediante la técnica de Poisson

Conglomerado	Población	Casos observados	Casos esperados	Casos anuales/100000	Observados/Esperados	Riesgo relativo	Valor <i>p</i>
1	2874799	588	499.75	1.5	1.18	1.4	0.0000072

Fuente: elaboración propia

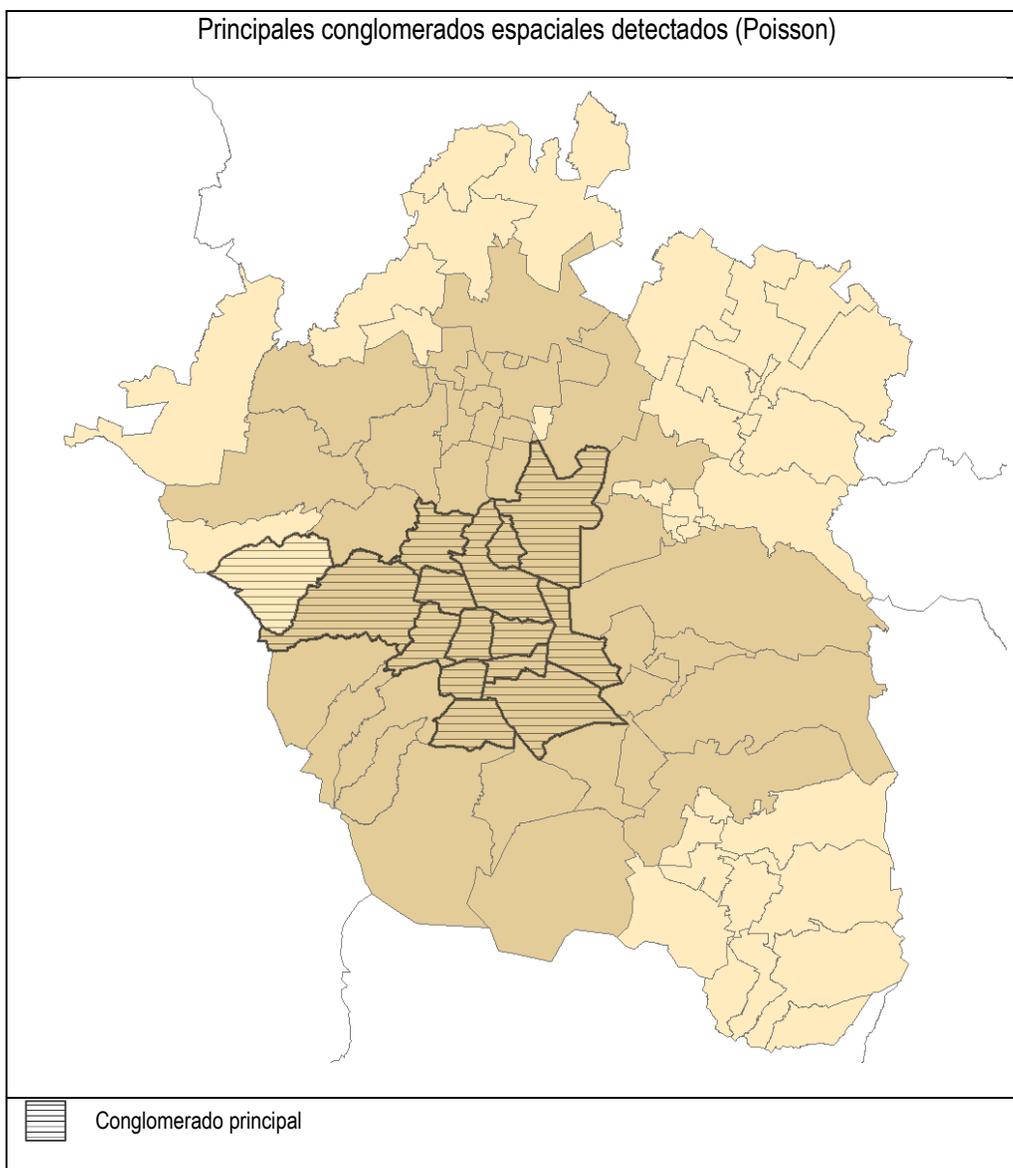
Por otro lado, al analizar el espacio geográfico por la técnica de Poisson, se encontró sólo un conglomerado importante, y uno secundario sin la suficiente certidumbre probabilística. El primero de ellos, y el principal, incluye delegaciones y municipios que en su mayor parte están muy poblados o densamente urbanizados. Este conglomerado espacial corresponde a las delegaciones Gustavo A. Madero, Azcapotzalco, Miguel Hidalgo, Cuauhtémoc, Venustiano Carranza, Benito Juárez, Iztapalapa y Coyoacán; y a los municipios de Naucalpan de Juárez, Tlalnepantla de Baz, Ecatepec de Morelos, Nezahualcóyotl y, además, Jilotzingo. Los casos incluidos en este conglomerado representan el 55.78% del total de casos estudiados.



Fuente: elaboración propia

En segundo lugar, se detectó un pequeño conglomerado en el municipio de Apaxco, al norte de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, contiguo al

límite del estado de Hidalgo. Sólo se hace mención de éste, dado que su significancia es $p=0.2$ solamente.



Fuente: elaboración propia

3.1.5 Descripción municipal de las tasas de incidencia de leucemia aguda linfoblástica

Como un objetivo secundario, se calcularon las tasas de incidencia de LAL por municipios y delegaciones. Éstas fueron de calculadas y ajustadas posteriormente por medio del método indirecto, dado que existen muchos

municipios y delegaciones con poblaciones muy pequeñas, de unos cuantos miles, contra otras demarcaciones que superan el millón de habitantes; además de que también existen lugares con muy pocos casos. Esto se debe a la frecuencia tan baja de la enfermedad entre la población general. Se utilizó toda la población de niños y adolescentes de la ZMCM como población de referencia.

Las tasas de incidencia fueron reportadas de acuerdo a dos criterios:

- De niños entre 0-14 años de edad, y niños entre 0-17 años de edad; esto con el fin de para hacerlas comparables con la mayor cantidad de publicaciones científicas mayoritarias
- De 6 años de edad como momento crítico en la vida de los niños con leucemia, ya que en resultados previos, hemos encontrado una posible influencia de las infecciones graves durante el primer año de vida de los niños, para el desarrollo de leucemia en la Ciudad de México. En esta segunda clasificación se midieron los grupos de edad de <6 (0 a 5 años de edad), >6-14 (de 6 a 14 años) y de >6-17 (de 6 a 17 años de edad).

En el grupo de 0-14 años de edad, la tasa de incidencia ajustada de la ZMCM fue de 43.09×10^6 de niños sanos (tasa cruda = 40.02×10^6); en tanto que en el segundo grupo, de 0-17 años, esta tasa fue un poco más moderada, de 36.79×10^6 (tasa cruda = 35.09×10^6).

Tasas de incidencia ajustadas de los casos de leucemia infantil, estratificadas por grupos etáreos y territorios, 2006-2007, 2010-2012

Territorio	<6 años	>6-14 años	>6-17 años	0-14 años	0-17 años
Espacio rururbano	55.06	31.76	26.42	40.88	35.68
Espacio urbano	36.23	17.72	18.15	24.97	23.90
Distrito Federal	61.18	32.12	26.74	43.53	37.94
Estado de México	49.57	30.32	25.50	37.81	33.22
Zona Metropolitana de la Ciudad de México	54.05	31.02	25.99	40.03	35.06

Fuentes: elaboración propia; (INEGI, 2010b, 2010c)

Todas las tasas ajustadas, a excepción de una, mostraron una diferencia ligeramente inferior cuando el último grupo de edad, de 15 a 17 años, fue incluido. Esta diferencia fue de alrededor de 3 puntos. Sólo la tasa en el espacio rururbano parece ser igual, menor a un punto, con 24.30×10^6 y 23.31×10^6 , respectivamente. Incluso la diferencia se hace prácticamente nula cuando se

comparan las tasas crudas de ambos análisis; de hecho, la tasa de los casos de 0 a 17 años es ligeramente superior que la tasa de 0-14 años, lo cual contradice las tendencias generales del resto de los espacios geográficos analizados; las tasas crudas del espacio rururbano fueron de 20.14×10^6 y 20.22×10^6 , para los categorías de 0-14 años y 0-17 años, respectivamente.

Otro punto a destacar es que las tasas más altas se encuentran en el Distrito Federal, crudas o ajustadas, e independientemente de la clasificación de 0-14 ó 0-17 años. Las tasas ajustadas fueron de 43.50×10^6 (cruda: 52.44×10^6); y 38.03×10^6 (cruda: 43.83×10^6) para los análisis 0-14 y 0-17 años, respectivamente. Inmediatamente por debajo de las tasas del Distrito Federal están las correspondientes al espacio urbanizado de la metrópoli, con unas tasas ajustadas de 40.90×10^6 y de 35.75×10^6 , 0-14 y 0-17, respectivamente (tasas crudas 0-14 y 0-17 años = 44.34×10^6 y 37.68×10^6). Ambos territorios representan los espacios con mayor densidad de población, en concordancia con que son las zonas más profusamente urbanizadas; por el contrario, las tasas de incidencia inferiores corresponden al espacio rururbano, donde todavía es posible encontrar grandes áreas con un uso del suelo agropecuario y forestal.

Tasas de incidencia ajustadas de cada territorio bajo estudio, 2006-2007, 2010-2012, en niños y adolescentes de 0-14 años de edad

Territorio	Tasa	Máximo	Tasa
Espacio urbanizado	40.90	Teoloyucan	73.83
Espacio rururbano	24.30	Cocotitlán	120.37
Distrito Federal	43.50	Venustiano Carranza	63.79
Estado de México	37.79	Cocotitlán	120.37
Zona Metropolitana de la Ciudad de México	40.02	Cocotitlán	120.37

Fuentes: elaboración propia; (INEGI, 2010b, 2010c)

Tasas de incidencia ajustadas de cada territorio bajo estudio, 2006-2007, 2010-2012, en niños y adolescentes de 0-17 años de edad

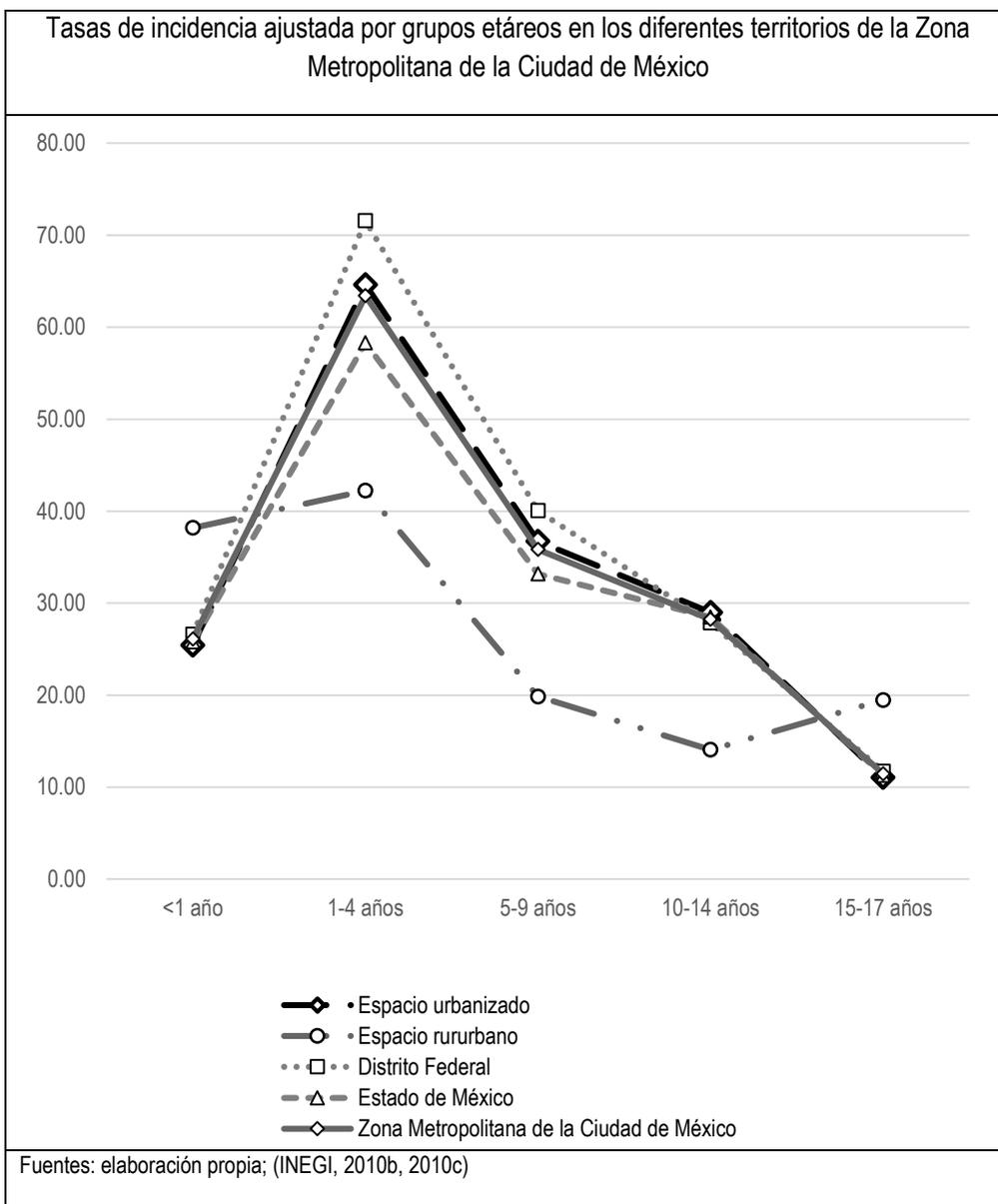
Territorio	Tasa	Máximo	Tasa
Espacio urbanizado	35.75	Teoloyucan	61.32
Espacio rururbano	23.31	Tonanitla	101.07
Distrito Federal	38.03	Venustiano Carranza	54.40
Estado de México	33.21	Tonanitla	101.07
Zona Metropolitana de la Ciudad de México	35.09	Tonanitla	101.07

Fuentes: elaboración propia; (INEGI, 2010b, 2010c)

Sin embargo, en la escala más detallada del nivel municipal y delegacional, las tasas más elevadas se encontraron entre municipios y delegaciones poco poblados. Cuando se calcularon las tasas de incidencia entre niños de 0 a 14 años de edad, las cinco mayores tasas ajustadas corresponden a Cocotitlán (120.37×10^6), Jilotzingo (76.19×10^6), Teoloyucan (73.83×10^6), Ayapango (73.33×10^6) y Nopaltepec (71.57×10^6). Por el contrario, entre los municipios con menores tasas, 13 de ellos tuvieron una tasa nula, o cero: Axapusco, Chiconcuac, Ecatingo, Isidro Fabela, Jaltenco; Juchitepec, Nextlalpan, Ozumba, San Martín de las Pirámides, Temascalapa; Tenango del Aire, Tepetlixpa y Villa del Carbón. Las menores tasas, registradas, corresponden a Teotihuacán (13.25×10^6), Chicoloapan (14.69×10^6), Zumpango (15.78×10^6), Tlalmanalco (16.30×10^6) y Tezoyuca (18.61×10^6).

A modo comparativo, al momento de calcular las tasas entre niños y adolescentes de 0 a 17 años, el orden de los municipios varió ligeramente respecto al análisis hecho con niños; el rasgo más notable es que uno de ellos, Tonanitla, mostró una gran tasa de incidencia cuando fueron incluidos los adolescentes de 15 a 17 años (101.07×10^6), tasa que no había alcanzado cuando sólo se analizaron los niños de 0-14 años. Los otros cuatro principales municipios fueron Cocotitlán (99.63×10^6), Jilotzingo (63.22×10^6), Teoloyucan (61.32×10^6), Ayapango (60.97×10^6). Entre los municipios con la menor tasa, 10 tuvieron una tasa igual a cero: Axapusco, Ecatingo, Isidro Fabela, Jaltenco, Juchitepec, Nextlalpan, Ozumba, Temascalapa, Tenango del Aire, Tepetlixpa. Las menores tasas, registradas, corresponden a Villa del Carbón (10.83×10^6), Teotihuacán (10.99×10^6), Chicoloapan (12.25×10^6), Zumpango (13.24×10^6) y Tlalmanalco (13.36×10^6).

La segunda clasificación expone diferencias dadas por la edad. Las tasas de incidencia ajustada por grupos etáreos en los diferentes territorios de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México son:



3.2 DISCUSIÓN

3.2.1 Hallazgos del presente estudio

En el presente estudio se hallaron conglomerados espaciales de niños con leucemia aguda infantil en el espacio geográfico de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, por medio de dos variantes técnicas de un mismo estudio. El conglomerado principal de la primera técnica tuvo un riesgo relativo de 1.61 con un valor p muy significativo ($p < 1 \times 10^{-17}$). El conglomerado principal detectado por medio de la segunda técnica tuvo un riesgo relativo de 1.4, con un valor p también muy importante ($p = 0.0000072$). También se demostró, en un análisis estratificado por medio de covariables (*Espacio urbano y rururbano, y Edad mayor o menor a 6 años*), que la consideración de éstas en el cálculo de los conglomerados no tuvo ningún efecto en la determinación de la distribución geográfica de los niños estudiados; al menos no en esta población.

Los hallazgos anteriores se llevaron a cabo por medio de la técnica *Scan* de Kulldorff, y las dos técnicas empleadas se basan en distribuciones de probabilidad diferentes. La primera de las técnicas utilizadas está basada en la distribución de Bernoulli, ideada para encontrar conglomerados espaciales cuando existen dos fenómenos en un mismo lugar; lo cual, en el presente estudio, correspondió a la ubicación de los domicilios de niños con leucemia, por un lado, y de niños sin ella, por el otro. La segunda de las técnicas fue la distribución de Poisson, utilizada para buscar conglomerados espaciales en un contexto donde la unidad de análisis geográfica fracciona el espacio en zonas independientes unas de las otras, como lo son los municipios del Estado de México y las delegaciones políticas del Distrito Federal. Esta segunda técnica, la de Poisson, se utilizó tanto para analizar la metrópoli completa, en todo su espacio, como para analizar dicho espacio cuando se consideraron las covariables ya descritas en el párrafo anterior. Gracias a estas dos maneras de buscar conglomerados se encontraron, en total, nueve de ellos.

Generalmente los estudios de conglomerados espaciales en niños con leucemia no son capaces de detectar más que uno o dos conglomerados y, por lo general, se llevan a cabo en superficies mayores, tales como países del tamaño de

Francia o Alemania; o como la isla de la Gran Bretaña. Sin embargo, el presente estudio detectó siete importantes conglomerados espaciales secundarios por medio de la técnica de Bernoulli, en añadidura al conglomerado principal ya descrito. Por estas dos razones, se puede decir que este trabajo es uno de los pocos que se llevan a cabo en una ciudad muy grande y muy poblada, como la metrópoli de la Ciudad de México; y también que es un estudio con resultados positivos importantes, debido a la numerosa cantidad de conglomerados espaciales detectados.

3.2.2 Posibles limitaciones del presente estudio

El método de selección de niños, tanto entre los casos con leucemia como entre los niños sin leucemia, concuerda con otros estudios reportados en la literatura científica internacional. El presente estudio forma parte de una línea de investigación más grande que ha registrado sistemáticamente los casos incidentes de leucemia infantil en la Ciudad de México y su zona metropolitana. Sin embargo, existe la posibilidad de que una fracción muy pequeña de los casos con leucemia de la zona metropolitana no haya sido registrada, como reporta Fajardo (Arturo Fajardo-Gutiérrez et al., 2002). Con su trabajo se ha calculado que el 97% de los niños diagnosticados con leucemia infantil en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México son captados por nuestro equipo de trabajo; y ese 3% restante son niños que bien pudieran haber sido atendidos en hospitales privados en México o en el extranjero.

Por otro lado, existe la posibilidad de que los niños sin leucemia provengan, sobre todo, de la parte más urbanizada de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, en detrimento de la parte rururbana, que está menos urbanizada. Debe de recordarse que los niños sin leucemia seleccionados fungen como una población control—sus domicilios fueron utilizados en el análisis de Bernoulli—, y que éstos fueron contactados y entrevistados en clínicas y hospitales públicos de primero y segundo nivel de atención. A fin de asegurar una adecuada y equilibrada selección de niños sin leucemia en todo el espacio geográfico de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, se incluyeron clínicas y hospitales tanto del territorio del Distrito Federal como del Estado de México. Estas clínicas y hospitales fueron visitados por nuestro personal quienes se desplazaban hasta los lugares mencionados.

La explicación de una posible selección sesgada puede ser que la zona rural de la metrópoli tiene empleos menos especializados y más relacionados a las actividades primarias, también conocidas como agropecuarias, y que en muchos casos son situaciones de autoempleo. Se conoce que el Seguro Popular, coordinado y atendido por la Secretaría de Salud, está al alcance de esta población, por lo que es probable que varios niños de esta zona hayan sido atendidos en otros hospitales del Estado de México, externos al territorio de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México. Esta situación puede ser la causa de la relativamente menor frecuencia de niños atendidos en estos lugares. También se sabe que, al ser esta zona de la metrópoli la más alejada de las instalaciones clínicas, los pacientes encuentran mayores problemas de accesibilidad, optando por recibir atención médica en otros sitios cercanos, como pequeños hospitales rurales, consultorios privados de médicos independientes, o aquellos que otorgan atención en las farmacias de sus localidades. Esta dificultad en el acceso a los servicios de salud, aunado a la búsqueda de atención médica cercana, pudo haber ocasionado lo que se denomina como sesgo de selección por accesibilidad, el cual pudo haberse manifestado en el estudio.

Sin embargo, la posibilidad de que los niños sin leucemia en realidad pudieran representar más al universo urbanizado de la metrópoli, y subrepresentar a los municipios menos urbanizados, no es muy grande, puesto que en el espacio rural sólo habita el 6% de la población que conforma la metrópoli; en tanto que el 94% restante reside en la zona urbanizada de la misma. Por ello, el efecto de este posible sesgo, si acaso existe, no debiera confundir los resultados.

Otra crítica que ya se ha hecho al presente trabajo es la probabilidad de que entre los niños sin leucemia seleccionados se presente alguno que en realidad sí la tenga. Esta situación es probable debido a que entre esta población no se realiza un aspirado de médula ósea con el cual este diagnóstico pudiera ser completamente descartado. Sin embargo, esta crítica ignora el hecho de que la frecuencia de la enfermedad es tan pequeña, alrededor de 50 por cada millón de niños, que la probabilidad de encontrar un solo caso de leucemia no diagnosticado es muy pequeña—uno en dos mil niños—. El presente estudio incluyó 1054 niños sin leucemia; es decir, la probabilidad es incluso menor a la unidad, de tal manera que si entre los niños sin leucemia hubiera alguno que sí

estuviera enfermo de este padecimiento, la validez de los resultados no se verá afectada. Además, esta probabilidad se ve todavía más reducida porque si algún paciente que fue registrado sin la enfermedad llegara a enfermarse posteriormente, lo más probable es que sea detectado por nosotros, y así éste cambiaría de grupo de análisis.

Debe de aclararse que las reflexiones derivadas de un estudio de conglomerados únicamente están limitadas a proposiciones hipotéticas, como potenciales explicaciones preliminares, mas no son una comprobación putativa obtenida por estos métodos. Dicha circunstancia no es poca cosa, y menos cuando se trata de una enfermedad como esta, dado que la investigación sobre la etiología de la leucemia aguda infantil tiene una larga historia de preguntas sin respuestas.

Gracias a todo esto se confía en los hallazgos realizados y en que los conglomerados de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México son factibles. La detección de estos conglomerados fortalece la hipótesis por la que esta investigación fue concebida: que entre los niños con leucemia aguda linfoblástica de la metrópoli la distribución geográfica de los mismos es heterogénea. Por lo tanto, los conglomerados detectados apoyan la hipótesis de que verdaderamente hay factores ambientales implicados en el desarrollo de la enfermedad.

3.2.3 Implicaciones etiológicas de los presentes hallazgos

3.2.3.1 Interpretación de resultados de acuerdo al modelo propuesto por Mejía Aranguré

La hipótesis del presente estudio se originó a partir del modelo propuesto por Mejía Aranguré (Mejía-Arangure, 2013). Recapitulando, este modelo fue desarrollado como consecuencia de que, a pesar de que la enfermedad ya se ha estudiado durante muchos años, aún no se han podido establecer las causas de la leucemia, lo cual muestra que los métodos empleados hasta ahora han sido insuficientes. Como se ha dicho, hasta el día de hoy sólo se han identificado unos cuantos factores de riesgo para el desarrollo de la leucemia: la intensa radiación ionizante y ciertos síndromes congénitos genéticos (Wiemels, 2012). Amin y colaboradores señalaron, además, la exposición a agentes quimioterápicos (Amin, Bohnert, Holmes, Rajasekaran, & Assanasen, 2010). Con

todo, la suma de estos factores sólo podría explicar alrededor del 10% de los casos.

El modelo propuesto por Mejía Aranguré expone la necesidad de evaluar simultáneamente tres dimensiones: susceptibilidad, exposición y tiempo vulnerable. Brevemente explicado, el modelo sostiene la idea de que dentro de cada dimensión hay factores de riesgo que las componen, los cuales necesariamente deben de organizarse e interactuar entre sí, al modo de una orquesta, para generar la enfermedad, tanto de modo inter-dimensional, como intra-dimensional. De estas tres dimensiones, la más relevante para explicar los conglomerados es la referente a la exposición a factores que generen riesgos para desarrollar una enfermedad. Éstos pueden ser los contaminantes, la exposición a situaciones de riesgo en el trabajo, a agentes patógenos; entre otros. Si bien estas ideas parecen evidentes, incluso en el desarrollo de casi cualquier enfermedad, la constante búsqueda infructuosa de las causas de la leucemia infantil ha llevado a proponer hipótesis que excluyen la exposición como factor de riesgo. En su lugar, estas otras propuestas enfatizan que la leucemia infantil es producto de circunstancias genéticas, inherentes a los niños, más que de circunstancias externas a ellos. Sin embargo, como ya se ha señalado, la distribución espacial heterogénea de los casos con leucemia contradice dicha hipótesis, y en cambio refuerza la hipótesis de que los factores ambientales verdaderamente están implicados. El mismo principio puede aplicarse cuando se observa una distribución temporal heterogénea de los casos incidentes de leucemia infantil.

Por ello, el hallazgo de conglomerados espaciales de niños con LAL en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, indica que sí existen factores ambientales implicados en el desarrollo de la enfermedad entre sus niños; y también lleva a inferir que estos factores ambientales están distribuidos heterogéneamente en su espacio geográfico, lo cual significa que allí en donde éstos se encuentren, allí también estará favorecido el desarrollo de la enfermedad. De tal modo que la pregunta que sigue es: ¿Y cuáles son estos factores de riesgo hipotéticos? Y la respuesta es que la relación hipotética que pudiera existir entre dichos factores el desarrollo de leucemia aguda linfoblástica en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, no está resuelta;

es necesario continuar con los estudios. Sin embargo, la presente investigación da pie al desarrollo de más estudios.

Debe de mencionarse que, en añadidura a los factores anteriormente citados, se han sugerido otros, los cuales están potencialmente implicados en el desarrollo de la leucemia infantil. De ellos, algunos también han sido probados en estudios de conglomerados: exposición a agentes infecciosos durante las primeras etapas de la vida, exposición parental cuando el niño estaba en etapa fetal, o exposición infantil a toxinas ambientales; exposición ocupacional de los padres, a la radiación, o productos químicos; condiciones médicas de los padres durante el embarazo o antes de la concepción; y dieta materna durante el embarazo, durante los primeros años y la dieta después del parto. Algunos factores ambientales, probablemente desconocidos o no contemplados, podrían jugar un papel en el desarrollo de la enfermedad (Amin et al., 2010). La radiación ionizante, el agua contaminada, la industria petroquímica, la exposición a agroquímicos, también han sido tomados en cuenta (Alexander et al., 1997). Entre todas estas posibilidades, una idea generalmente aceptada y estudiada en el estudio de conglomerados, es la participación de factores ambientales en el desarrollo del cáncer.

De entre los factores ambientales, hay uno en específico, el cual es la incidencia de infecciones de origen viral cuando el niño es muy pequeño aún. La presencia de un conglomerado en un entorno geográfico se ha interpretado como un sustento a favor de las hipótesis etiológicas que sostienen a las infecciones como implicadas en el desarrollo de la leucemia infantil (Schmiedel et al., 2010). Incluso, Tango decía que "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, la atención debiera de centrarse en observar si los casos se agrupan en conglomerados" (Tango, 2010). McNally y Eden aclararon que si las infecciones sí estuvieran implicadas en la etiología de la leucemia infantil, la distribución geográfica de los niños debería mostrar evidencia de agrupaciones en conglomerados espaciales y, bajo ciertas condiciones, también en conglomerados espacio-temporales (Richard J Q McNally & Eden, 2004). Esto es importante destacarlo, puesto que la mayor contribución de este tipo de estudios enriquece, justamente, esta vertiente de investigación, la de la etiología infecciosa de la enfermedad. Sin embargo, históricamente los

resultados han arrojado conclusiones contradictorias; algunas investigaciones apoyan las hipótesis implicadas, y otras no. Además, no deben confundirse los estudios de conglomerados de niños con leucemia con aquéllos dedicados específicamente a indagar la etiología viral de la misma; no son lo mismo.

Otro punto a considerar es la progresiva ampliación cognoscitiva del significado que un conglomerado de niños con leucemia puede tener. McNally y colegas sugirieron que las infecciones pueden actuar en la etiología de ciertos tipos de enfermedades de cáncer infantil. Del mismo modo, se basaron en el hecho de que varios estudios, realizados en otras partes del mundo, también habían encontrado conglomerados espacio-temporales de niños con leucemia aguda infantil, especialmente leucemia aguda linfoblástica, en los cuales se arrojaron conclusiones similares (Richard J Q McNally, Alexander, & Bithell, 2006). Tres años más tarde, en 2009, el mismo equipo presentó una reflexión retrospectiva sobre el estudio mencionado anteriormente y, en la discusión, se refirieron a sí mismos en las siguientes palabras: "Estos resultados apoyan la participación de agentes medioambientales en los procesos etiológicos que ocurren cerca del momento de diagnóstico" (Richard J Q McNally et al., 2009). Ellos comenzaron a cambiar su lenguaje, desde hablar de infecciones hacia hablar de exposiciones ambientales. En definitiva, se confirmó un cambio a favor de extender la sospecha de que la suma de los factores ambientales está implicada en el desarrollo de la enfermedad, y no sólo las infecciones.

3.2.3.2 Hipótesis etiológicas analizadas en otros lugares

El modelo propuesto por Mejía Aranguré, cuyo equipo de investigación produjo el presente trabajo, defiende la idea de que factores ambientales influyen en el desarrollo de la enfermedad. Éstos están conceptualizados como la *exposición* dentro del modelo, y los resultados aquí expuestos lo fortalecen. Pero la hipótesis de investigación con la cual este trabajo fue construido sólo constituye una de varias existentes en la producción científica mundial. Por ejemplo, la mayor parte de los trabajos de conglomerados, ya sean espaciales, temporales o espacio-temporales, y que se han diseñado para estudiar leucemia infantil durante los últimos quince años, pueden clasificarse entre aquellos que concluyen con hipótesis infecciosas, aquellos que concluyen con una hipótesis de exposición a factores ambientales; e incluso aquellos que formulan hipótesis

infecciosas y ambientales, simultáneamente, para tratar de explicar sus hallazgos.

Cabe señalar que hay más investigaciones, las cuales fueron diseñadas para analizar otras vertientes, además de la etiológica. Este último grupo, ofrece un panorama interesante sobre la naturaleza misma de este tipo de investigaciones—de conglomerados—, enfocado en asuntos metodológicos. Por ejemplo, existe una inquietud metodológica acerca de la escala geográfica de análisis más óptima, cuestión que está implícitamente expresada en la necesidad de hacer más estudios en territorios de grandes dimensiones, como en la provincia de Alberta, Canadá (Kulkarni, Stobart, Witol, & Rosychuk, 2011). Dicho estudio refleja la dificultad de detectar un conglomerado en un espacio geográfico tan grande como el territorio de Alberta que, además, cuenta con tan poca densidad de población. De acuerdo con los datos mostrados, en este lugar se diagnostica una media de 45-46 casos de leucemia aguda cada año, en un área equivalente a casi la tercera parte de toda la República Mexicana. Como comparación, en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México se diagnostican cada año cerca de 300 niños con LA, en un territorio—de lejos—mucho más pequeño (Pérez-Saldivar et al., 2011).

En otro estudio se concluyó explícitamente la dificultad de detectar un conglomerado tan pequeño que sólo pudiera manifestarse en una escala geográfica menor, es decir, al nivel de comunidades locales; y por lo tanto, que el conglomerado haya sido pasado por alto. Este estudio se realizó en Alemania, a nivel nacional, utilizando agrupaciones municipales como unidad geográfica de análisis, las cuales estaban conformadas por varios municipios en áreas de aproximadamente 30×30 kilómetros; una de las desventajas de utilizar dichas agrupaciones es precisamente la pérdida de detalles sólo susceptibles de ser captados en escalas más chicas. Pero hay una segunda cuestión, que se refiere a la incertidumbre ocasionada por pasar por alto las diferentes tasas de incidencia entre distintas regiones dentro de un país, o entre varios países. Ello se manifiesta como una concentración heterogénea de niños con leucemia entre las distintas regiones o los distintos países, con zonas que exhiben más conglomerados que otras (Kaatsch & Mergenthaler, 2008). En este estudio se reafirmó que cuando la unidad de análisis geográfica es grande, como el agregado de municipios empleado, la sensibilidad de la técnica para detectar

estos conglomerados, aparentemente disminuye; es como si la proximidad entre los casos se "diluyera" entre estas unidades geográficas y el conglomerado simplemente "no apareciera". Dos estudios más, uno de Alemania (Schmiedel et al., 2010) y otro de Francia (Bellec, Hémon, Rudant, Goubin, & Clavel, 2006) parecen confirmarlo, dado que, de la misma manera, se utilizó en ellos la escala nacional para efectuar el análisis.

El tercer estudio de conglomerados cuyas conclusiones tampoco apoyaron una hipótesis etiológica, es uno llevado a cabo para detectar conglomerados de niños con leucemia aguda linfoblástica de acuerdo a su inmunofenotipo (R J Q McNally, Alexander, & Birch, 2002). En él buscaban, además, asociar la enfermedad con la densidad de población, sin llegar a confirmarlo. Un estudio más, el cuarto dentro de la misma línea (Alexander, Boyle, Carli, Coebergh, Draper, Ekbohm, Levi, McKinney, McWhirter, Michaelis, et al., 1998), destacó la rareza de encontrar intensos conglomerados, con muchas personas; y ya desde entonces, Alexander y colaboradores declaraban que era más probable encontrar pistas etiológicas cuando la muestra estudiada fuera grande. El propósito de este estudio fue presentar un nuevo método de detección de conglomerados.

Los anteriores trabajos de investigación fueron expuestos para presentar algunas de las posibilidades que otorgan este tipo de trabajos, análisis de conglomerados, en el estudio de LAL; de las características que deben de tomarse en cuenta y la de esbozar la línea de interpretación de sus conclusiones. En el siguiente apartado se hablará de aquéllos estudios diseñados para analizar hipótesis etiológicas; y también de las implicaciones etiológicas de los resultados arrojados por el presente trabajo. Es interesante que cerca del 38% y del 55% del total de casos estudiados están incluidos en los conglomerados descritos, por las técnicas de Bernoulli y Poisson, respectivamente; es decir, estos conglomerados con más de la tercera parte en una técnica, o más de la mitad de los casos, en la otra, podrían estar explicados por la interacción de susceptibilidad y tiempo vulnerable, con factores ambientales. Estos factores ambientales estarían probablemente marcando la diferencia entre las distintas regiones de la Ciudad de México.-

3.2.4 Estudios de conglomerados clasificados de acuerdo al tipo de hipótesis que analizan

3.2.4.1 Hipótesis infecciosa

Estos son los estudios de conglomerados de niños con leucemia aguda que más se repiten. Además de que este subtipo de leucemia es el más frecuente entre población infantil, las hipótesis etiológicas más comunes son, precisamente, aquellas que postulan un componente infeccioso en su desarrollo. Para dar una idea más clara de esto, de 18 estudios encontrados de conglomerados de niños con leucemia aguda linfoblástica, y publicados en los últimos 15 años, ocho corresponden a aquellos que se inclinaron hacia una hipótesis infecciosa. En un lejano segundo lugar están aquellos estudios, recientemente mencionados en los párrafos anteriores, cuyas conclusiones y propósitos se alejaron de las hipótesis de corte etiológico, buscando otras cuestiones de explicación, con 4 estudios. Al final, con tres estudios cada uno, están los estudios que explican el desarrollo de la leucemia por causas ambientales en general, sin especificar un claro factor de riesgo; o bien, que explicaban esto mismo empleando ambas propuestas, tanto ambiental como infecciosa.

Recientemente publicado, un estudio llevado a cabo en un condado de actividad predominantemente rural, llamado Fallon, en el estado de Nevada, en Estados Unidos, apoya la hipótesis infecciosa de origen de la leucemia aguda en niños. Se encontró un patrón de distribución temporal de niños con la enfermedad ($p < 0.01$), el cual mostró un comportamiento parecido al que se espera de una enfermedad infecciosa, con la conclusión de su posible vínculo (Francis, Selvin, Yang, Buffler, & Wiemels, 2012). Al mismo tiempo, se expuso la alta tasa de mezcla poblacional de la localidad, característica que les llevó a apoyar una de las hipótesis infecciosas postuladas, formuladas por Kinlen (Kinlen, 1988). También se sugirió la posibilidad de que un vector estuviera implicado en la propagación de estas infecciones. Respecto a la hipótesis de Kinlen, en ella se propone que la mezcla repentina de poblaciones, las cuales no habían tenido contacto entre sí, puede ocasionar una exposición, también repentina, a nuevas enfermedades, transmitidas entre ambas poblaciones. Es como cuando ocurre un proceso masivo de inmigración al abrir una nueva mina, o un centro de producción industrial, en una localidad que se encontraba relativamente

aislada, preferentemente rural. Ello ocasionaría una respuesta súbita y anormal del sistema inmunológico, especialmente de los niños, lo cual aumentaría consigo el riesgo de desarrollar leucemia entre las poblaciones infantiles de ambos grupos. Este estudio consistió en la detección de conglomerados espacio-temporales, los cuales implican, como su nombre lo indica, tanto la dimensión temporal como la espacial.

Otro estudio, de 2006, apoyó la etiología infecciosa de la leucemia aguda linfoblástica, a la vez de otros cánceres infantiles. Se llevó a cabo en Gran Bretaña, con una serie de datos cuya recolección abarca un periodo muy amplio (1969-1993), el cual mostró un resultado positivo, encontrando conglomerados espacio-temporales estadísticamente significativos para LAL ($p=0.04$), especialmente en edades comprendidas entre 1-4 años ($p=0.03$), además del total de leucemias ($p=0.048$), y otros cánceres infantiles, $p=0.03$ para sarcomas de tejidos blandos y $p=0.02$ para osteosarcomas (Richard J Q McNally et al., 2006). Es interesante que, además de la LAL, McNally y colaboradores propusieran la etiología infecciosa no sólo para ella, sino también para los cánceres mencionados.

Unos años antes, el mismo grupo de autores ya habían publicado un estudio donde apoyaban las infecciones como causa común entre diversos tipos de cáncer infantil. Fue una investigación específicamente diseñada para el noreste de Inglaterra (Richard J Q McNally, Eden, Alexander, Kelsey, & Birch, 2005). Con él se estableció el precedente de que, al parecer, tanto la LA como los tumores del sistema nervioso central, podrían compartir mecanismos etiológicos infecciosos comunes, especialmente para LAL y astrocitoma, respectivamente, $p=0.05$ en ambos. Este fue un estudio de conglomerados espacio-temporales, situación posibilitada por el gran periodo del registro de cáncer al cual tuvieron acceso (1954-1998). Hasta el momento, ninguna confirmación de las hipótesis de una causa infecciosa común entre diversos tipos de cáncer está publicada.

Los estudios de conglomerados también han apoyado la hipótesis infecciosa de la enfermedad de otras maneras. Con la información proveniente de varias ciudades de Inglaterra, se buscó un modo de evaluar las propuestas de hipótesis infecciosa principales, de Kinlen (Kinlen, 1988), Greaves (M. F. Greaves, 1988) y Smith (M Smith, 1997). Buscaron conglomerados espacio-temporales de acuerdo a varios métodos, y encontraron conglomerados significativos,

especialmente para la LA entre 0-14 años y 0-4 años; y para LAL de 0-4 años (Birch et al., 2000). Ellos postularon hipótesis *a priori*, a fin de decidir a cuál hipótesis finalmente apoyarían. En uno de sus análisis estratificados encontraron diferencias de susceptibilidad genética entre hombre y mujeres, con un exceso de casos en los conglomerados de hombres, en lugar de mujeres. Ello les llevó a sugerirlo como una relación con la diferente susceptibilidad genética, mayor en los niños que en las niñas, con miras a continuar sus investigaciones para encontrar la participación de los agentes infecciosos en la enfermedad. No quedó clara la participación de las infecciones por alguna de las hipótesis propuestas inicialmente.

En un estudio llevado a cabo en Suecia, Gustafsson y Carstensen también apoyaron la hipótesis infecciosa del desarrollo de la leucemia aguda linfoblástica, sólo que especificaron que éstas debieran de ocurrir durante el periodo prenatal o perinatal. Hallaron conglomerados espacio-temporales de niños con leucemia aguda linfoblástica (25 niños observados contra 14.9 esperados, $p=0.01$), cuando éstos compartían fechas de nacimiento similares, y que sus padres vivieron en sitios cercanos los unos de los otros durante los mismos periodos. Esto significa que un suceso cercano al embarazo y al nacimiento de estos niños, posiblemente infeccioso, posibilitó el inicio de la enfermedad entre los niños (Gustafsson & Carstensen, 2000).

Un año antes del estudio anterior, los mismos autores publicaron otro estudio de conglomerados espacio-temporales, sólo que, buscando por fechas de diagnóstico, en lugar de fechas de nacimiento. Ellos también encontraron un conglomerado bajo tales parámetros, con lo cual apoyaron que la leucemia aguda linfoblástica puede ser respuesta a infecciones poco comunes (Gustafsson & Carstensen, 1999).

Antes de esto, en un estudio llevado a cabo bajo el proyecto EUROCLUS, el cual involucraba varios países de Europa principalmente, se pensó no sólo en la posibilidad de que las infecciones en la vida de los niños estuvieran implicadas en el desarrollo de la leucemia, sino también en la posibilidad de que las infecciones fueran el origen de la misma (Alexander, Boyle, Carli, Coebergh, Draper, Ekbohm, Levi, McKinney, McWhirter, Magnani, et al., 1998). Alexander, el primer autor de dicho estudio, había llevado a cabo otro estudio en Hong Kong, el cual asimismo, apoyó la hipótesis infecciosa del origen de la leucemia

aguda infantil (Alexander et al., 1997). Los conglomerados encontrados fueron varios, unos entre niños de 0-4 años de edad con LA en total ($p=0.09$), en el pico de incidencia de la leucemia (2-5 años de edad), con una $p<0.05$, también con LA; para todos los niños con LAL ($p<0.007$); y para los niños con LAL en el pico de edad ($p=0.032$). En dicho estudio pretendieron evaluar el posible efecto de la mezcla de poblaciones, con su hipotética repentina irrupción de nuevos agentes infecciosos, en el desarrollo de la enfermedad. Los resultados parecen apoyar la hipótesis de Kinlen, quien cual expresaba esta posibilidad (Kinlen, 1988).

Desde toda esta perspectiva, la cual sólo representa un resumen extraído de obras selectas, los resultados del presente trabajo apoyarían el origen infeccioso de la leucemia. Esto se debe a que las infecciones tienden a transmitirse en zonas geográficas específicas, fenómeno que por sí mismo constituye una explicación para definir las agrupaciones de casos con leucemia encontradas como conglomerados espaciales en el presente estudio. Cuando se profundiza en esta reflexión, los conglomerados espaciales de niños con LAL en la metrópoli apoyarían más la hipótesis infecciosa de Greaves, que la hipótesis infecciosa de Kinlen, ya que los conglomerados encontrados, sea cual fuera la técnica, tienden a conformarse en zonas densamente urbanizadas, con altos índices de transmisión de infecciones aéreas, dada la alta densidad poblacional.

Sin embargo, existen dos excepciones, puesto que un conglomerado espacial, detectado mediante la técnica *Scan* que utiliza la distribución de probabilidad discreta de Poisson, ubica al municipio de Jilotzingo como constituyente de este conglomerado. Este municipio, al contrario de los otros, no está densamente poblado, sino que está recibiendo contingentes nuevos de población foránea, la cual llega a residir al sitio. Debe de decirse que este fenómeno no es tan intenso como en otros municipios con crecimientos explosivos, pero destaca el hecho de que están ocurriendo mezclas de poblaciones, nuevos colonos contra residentes antiguos. Si ello está ocurriendo, dicho conglomerado, específico en esta zona, apoya la hipótesis de Kinlen. Como conclusión, los resultados del presente estudio apoyan ambas hipótesis, las cuales pueden ser complementarias, y simultáneas, cuando las condiciones se cumplan.

La segunda excepción proviene de los resultados del método *Scan* que emplea la distribución binomial, o de Bernoulli, para detectar conglomerados

espaciales. Los resultados de este análisis arrojaron evidencia de que los conglomerados espaciales encontrados están localizados en municipios inmediatamente contiguos a la parte más urbanizada de la Ciudad de México. Es decir, no son municipio eminentemente rural, ni están demasiado alejados del continuo urbano de la Ciudad de México, sino que son cercanos a ésta, sin estar completamente urbanizados ni completamente integrados a ella. Estos municipios resienten el efecto del crecimiento mismo de la ciudad, puesto que absorben las corrientes migratorias de nuevos colonos, anteriormente residentes de la parte urbanizada de la metrópoli, que compran o construyen nuevas casas en las afueras de la ciudad. Casi toda la zona detectada con conglomerados espaciales por medio de la técnica de Bernoulli se conforma por estos municipios y delegaciones, lo cual es una muestra indirecta de mezcla de poblaciones, con residentes relativamente nuevos, provenientes de distintos puntos de la ciudad, que comenzaron a vivir con vecinos nuevos, unos al lado de los otros, en un periodo relativamente corto, de años. Este fenómeno estaría favoreciendo la hipótesis infecciosa de Kinlen, la cual sostiene que estas mezclas de población estimulan reacciones inmunológicas abruptas al estar en contacto con variados y múltiples agentes infecciosos desconocidos para el sistema inmune de los niños, debido a lo súbito de la mezcla poblacional.

Por último, la propuesta de analizar dos grupos etáreos, menores a 6 años de edad y de 6 y más años, obedece a los hallazgos de un estudio anterior, donde se observó un riesgo aparentemente mayor entre niños menores de 6 años en la Ciudad de México, descrito por Flores (J Flores-Lujano et al., 2009). El análisis de conglomerados no mostró evidencia de ello, lo cual podría significar que la aparentemente mayor incidencia entre niños menores de 6 años en esta ciudad obedece a factores que no aumentan el riesgo de conglomeración de los casos.

3.2.4.2 Hipótesis ambientales

Este grupo de estudios es el menos extenso en las publicaciones científicas del mundo, pues son pocos los trabajos que concluyen apoyando exclusivamente la posibilidad de que agentes ambientales influyan en el desarrollo de la enfermedad; además, suelen no particularizar en ninguno. En añadidura, las conclusiones de este grupo de estudios suelen tener un enfoque menos claro. Por el contrario, es más común que la comunidad científica interprete la presencia de conglomerados de niños con leucemia como de origen infeccioso.

Probablemente la mayor dificultad que impide relacionar conglomerados espaciales con una exposición ambiental, está en que la medición de los factores ambientales es difícil. Es necesaria una mejora en las técnicas empleadas para evaluar la exposición de los niños, sobre todo de un modo cuantitativo, a fin de incrementar la precisión y confiabilidad de las estimaciones (Perez-Saldivar et al., 2008). Debe de aclararse que el propósito de un estudio de conglomerados no es demostrar relaciones de riesgo, en un clásico sentido epidemiológico; tampoco es posible. Sin embargo, sin estimaciones confiables de los grados de exposición a los cuales estén sometidos los niños, estas relaciones, incluso hipotéticas, serán difíciles. Tal vez por esto las conclusiones prevalentes entre la comunidad científica engloben tanto las hipótesis infecciosas como las hipótesis que atribuyan parte de la causalidad a otros factores ambientales, de manera simultánea.

Existe otro problema, ya brevemente enunciado anteriormente. Este problema proviene de la elección de la unidad de análisis geográfica. Dos estudios franceses en apariencia mostraron esta dificultad. Ambos estudios se caracterizan porque sus conclusiones sostienen hipótesis ambiental. El primero de ellos encontró conglomerados apenas importantes, los cuales no fortalecen la hipótesis ambiental, pero los autores defendían que dichos conglomerados todavía podían reflejar un posible leve impacto de factores de riesgo comunes, entre los cuales estaban incluidas las exposiciones ambientales habituales. Finalizaron indicando la necesidad de más investigaciones (Demoury, Goujon-Bellec, Guyot-Goubin, Hémon, & Clavel, 2012). El segundo estudio fue parecido, llevado a cabo por el mismo grupo de investigación, pero utilizando recursos técnicos distintos. El estudio concluyó, de una manera imprecisa, que algunas exposiciones ambientales pudieran ser de riesgo para el desarrollo de la leucemia, a pesar de que los resultados no fueron positivos (Bellec et al., 2006). En el primer caso, el estudio buscaba evaluar la heterogeneidad espacial de los casos incidentes de leucemia infantil, y para ello utilizaron “zonas de residencia”, artificialmente creadas, a fin de analizar el espacio nacional francés. El segundo estudio no empleó zonas de residencia, sino comunas, las cuales son equivalentes a los municipios en México. La selección de comunas y zonas de residencia en un espacio tan grande como toda Francia, la cual constituye más de una cuarta parte de la superficie de México como país, supone la disminución de la sensibilidad de la prueba empleada.

En el caso particular de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, se llevaron a cabo dos análisis. Uno que focaliza la atención en la localización individual de cada niño, y otro que la focaliza en los municipios y delegaciones de su territorio. Esto con el fin de minimizar esta disminución de la sensibilidad ya explicada. A pesar de todo, los municipios y delegaciones incluidos en los conglomerados espaciales proponen dos escenarios: que los niños se congregan en zonas antiguamente urbanizadas, con alta densidad poblacional; y en zonas peri-urbanas, recientemente urbanizadas, pero de características más urbanas y que rurales. A excepción de tres de los conglomerados hallados mediante la técnica de Bernoulli, y un municipio localizado mediante la técnica de Poisson.

3.2.4.2.1 Contaminación atmosférica

Uno de los factores ambientales posibles es la contaminación atmosférica, generada principalmente por la actividad industrial y los automóviles. En primer lugar, la actividad industrial de la Ciudad de México es importante, pese a que el momento de mayor producción ya ha pasado. Sin embargo, antiguos espacios industriales, todavía funcionan como tales. Los establecimientos industriales localizados en el entorno de un niño, se han considerado como factores de riesgo para desarrollar cáncer. Por ejemplo, en Gran Bretaña, Sans y colaboradores 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 (Sans et al., 1995).

La contaminación atmosférica constituye un factor de riesgo ya estudiado por (Knox & Gilman, 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. Elevados niveles de contaminación ocurren, principalmente, por la relativa frecuencia de vientos en calma y de inversiones térmicas (Jáuregui, 2000). De acuerdo a Jáuregui, esto ocurre sobre todo en el semestre del invierno, cuando un sistema regional anticiclónico frena la circulación de vientos. En verano soplan vientos húmedos del este, los alisios, los cuales penetran localmente a la metrópoli desde el norte. La interacción de estos sistemas de viento produce variaciones durante

el día. Por las mañanas y hasta el mediodía los vientos son débiles (de uno a dos metros por segundo), mientras que por la tarde se intensifican (2 a 3 m/s) (*Ibidem*).

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 (Secretaría de Medio Ambiente del Distrito Federal, 2007). Por otro lado, los vientos dominantes viajan y chocan contra las montañas que acotan la cuenca de México. En este lugar los vientos se detienen junto con los contaminantes que llevan consigo. Encima de ello persiste una condición anticiclónica, extra, propia de la micro-atmósfera de la ciudad; esta característica provoca que los vientos sean más débiles la mayor parte del tiempo y, por lo tanto, se presenta una ventilación aún más 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* (MCE2), 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 (Molina Center for Strategic Studies in Energy and the Environment Health, 2011). EMBARQ México, una Organización No Gubernamental (ONG) mexicana que fomenta la implementación de proyectos y políticas públicas en materia de movilidad, transporte público, desarrollo urbano, cambio climático y calidad del aire declaraba 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 automóviles pesados (Duarte-Rodríguez et al., 2013).

El *smog* de la Ciudad de México se concentra en la parte sur de ella, y los niños de los conglomerados detectados se localizan, sobre todo, hacia el centro y norte. Con la evidencia hallada, no puede sentenciarse determinadamente que la causa del conglomerado espacial se deba, mayoritariamente, a la concentración atmosférica de contaminantes ocasionada por el viento en la ciudad. De ser así, hubiéramos esperado un conglomerado en la parte sur-suroeste del Distrito Federal, y no en el norte y centro.

Sin embargo, las zonas industriales y los lugares con mayor densidad de tráfico coinciden con los conglomerados encontrados, lo cual es una muestra de que probablemente el transporte de contaminante debido al viento, no sea tan importante como estar expuesto constantemente a las fuentes generadoras de esta contaminación, que son especialmente los camiones, seguidos del resto de los automóviles y las fábricas.

3.2.4.2.2 Exposición ocupacional de los padres

En la búsqueda de posibles relaciones entre los conglomerados encontrados y la distribución geográfica de algún factor ambiental, uno de esos factores es la actividad industrial. La Ciudad de México y su metrópoli se industrializaron hace más de medio siglo, preferentemente en áreas del norte de la ciudad que, con el paso de los años, quedaron rebasadas por el crecimiento poblacional e incluidas dentro de la zona urbana. Ello llevó a una paulatina descentralización de la actividad industrial hacia otras zonas del país. Sin embargo, los establecimientos industriales continúan jugando un rol importante en la actividad económica de la ciudad.

El tratar de asociar la presencia industrial con los conglomerados detectados en el presente análisis, trae como consecuencia una conclusión evidente en apariencia, que es la influencia de la contaminación generada por las fábricas en la población aledaña a ellas. De esta manera, una primera aproximación consistió en buscar la posible relación entre las principales zonas industriales y los conglomerados de niños con leucemia, para explicar la contaminación atmosférica. No obstante, dado que los patrones de circulación del viento en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México parecen refutar esta hipótesis, fue necesario buscar otro tipo de relación plausible.

En primera instancia, es posible observar que algunos de los conglomerados encontrados coinciden con algunos de los municipios y delegaciones políticas más industrializados. Sin embargo, en una segunda aproximación, se decidió buscar la cantidad media de trabajadores empleados en actividades industriales en relación con la distribución de los conglomerados. Esto se hizo a escala municipal y de delegación política. Y lo que encontró fue una relación, presumiblemente más directa, entre el número medio de empleados ocupados en una unidad industrial y la distribución de los conglomerados espaciales encontrados. Es decir, que cuanto mayor sea la cantidad de trabajadores empleados por unidad industrial en cada municipio, asimismo mayor es la coincidencia geográfica entre los municipios donde se empleen estos trabajadores y los conglomerados encontrados. Así, de las 20 principales delegaciones y municipios en cuanto al número de unidades económicas de actividad industrial, casi todas son partícipes de los conglomerados detectados.

Delegaciones y municipios con mayor número de establecimientos fabriles (unidades, fábricas y talleres) de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, 2013

Municipio o delegación	Unidades	Proporción
Iztapalapa	6,766	
Ecatepec de Morelos	5,821	
Cuauhtémoc	4,131	
Nezahualcóyotl	3,773	
Gustavo A. Madero	3,566	
Tlalnepantla de Baz	2,148	
Chimalhuacán	2,131	
Naucalpan de Juárez	2,052	
Tlalpan	1,905	
Venustiano Carranza	1,707	72.8%
Iztacalco	1,706	(la suma de estos 20 municipios)
Azcapotzalco	1,545	
Álvaro Obregón	1,457	
Coyoacán	1,443	
Tláhuac	1,443	
Atizapán de Zaragoza	1,380	
Cuautitlán Izcalli	1,380	
Tultitlán	1,374	
Miguel Hidalgo	1,349	
Xochimilco	1,344	

Subtotal de los 20 principales municipios y delegaciones industriales	48,421	
Resto de la metrópoli (la suma de 55 municipio y delegaciones restantes)	18,047	27.2%

Fuente: (INEGI 2014a; INEGI 2014b)

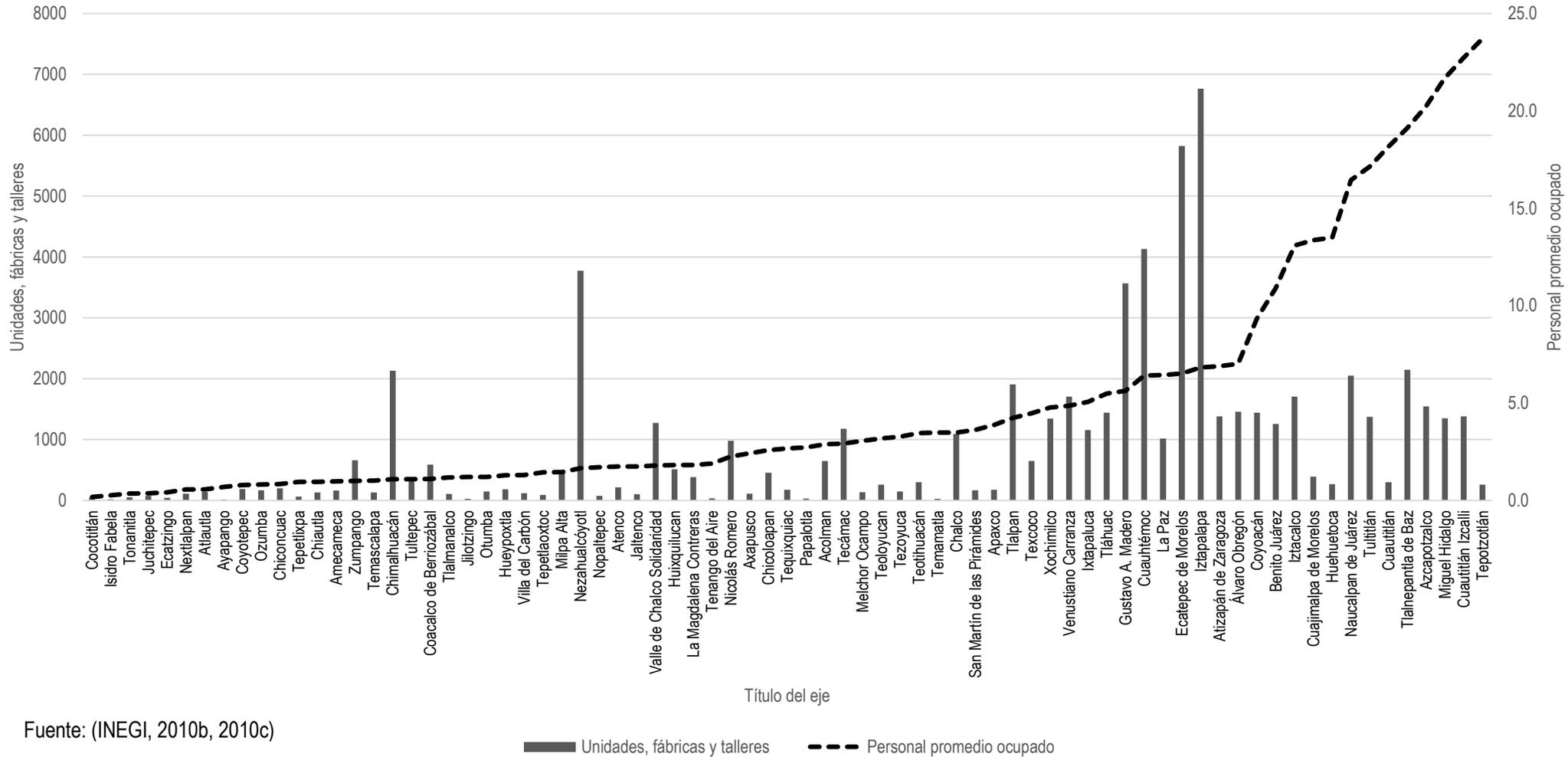
Esta situación es difícil de relacionar. En primer lugar, pareciera que los establecimientos fabriles son un factor de riesgo plausible para el desarrollo de LAL en niños. No obstante, los contaminantes generados por estos establecimientos industriales parecen no motivar directamente el desarrollo de la enfermedad; al menos no por concentración de contaminantes atmosféricos, sino por alguna otra razón.

Sin embargo, cuando se detalla la relación existente entre el número de empleados promedio por unidad fabril, y de acuerdo a cada municipio y delegación, la situación parece sugerir otra cosa. En tanto mayor sea la cantidad de trabajadores empleados por establecimiento fabril, también es mayor la cantidad de municipios y delegaciones presentes en los conglomerados descritos. Esta situación sugiere que la exposición ocupacional de los padres está relacionada con el desarrollo de LAL infantil.

En un estudio previo de leucemia aguda y exposición a factores ambientales, realizado por nosotros en la Ciudad de México, se encontró evidencia que sugiere que aquellos niños cuyos padres han sido expuestos a un alto nivel de agentes cancerígenos parecieran tener un mayor riesgo de desarrollar leucemia aguda (Perez-Saldivar et al., 2008). Los resultados encontrados en el presente trabajo parecen confirmar dicha hipótesis.

Si bien, estos resultados no son concluyentes, puesto que son sólo relaciones descriptivas realizadas a un nivel de agregados de población, la asociación es sugerente. Por lo tanto, este tema merece una mayor atención, para saber si los padres empleados en la actividad industrial trasladan desde la fábrica hacia sus hijos el factor de riesgo, debido a su exposición a agentes industriales; o bien, si es la localización de estas fábricas o talleres, cercanos a los domicilios de los niños, las causas principales de favorecer el desarrollo de leucemia aguda linfoblástica.

Distribución de cantidad de fábricas y cantidad de trabajadores empleados por establecimientos fabriles, por municipio y delegación de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, 2013



Fuente: (INEGI, 2010b, 2010c)

3.2.4.2.3 *Campos electromagnéticos*

La relación entre campos electromagnéticos (CEM) y leucemia infantil como un posible factor de riesgo no está del todo clara; cuando menos parece débil. A pesar de todo, es un factor muy interesante en la Ciudad de México y su área metropolitana. Esta es una asociación posiblemente afectada por sesgos de selección (Mezei & Kheifets, 2006), provocados básicamente por las malas tasas de participación de los casos y, si los hay, de los controles. Además de ello, se ha apreciado una mayor disposición para aceptar someterse al estudio cuando el riesgo de desarrollar la enfermedad es más evidente, como cuando las residencias se encuentran muy cercanas a las torres de alta tensión.

En resumen, se puede decir que la comunidad científica implicada ha tomado dos posturas: aquélla que sostiene que esta asociación sí existe y es más fuerte cuanto mayor sea la exposición al CEM; y aquélla que opina lo contrario, la no participación de los CEM en la etiología de la enfermedad. Y los argumentos han sido sometidos a escrutinios riguroso: la primera postura es apoyada por un meta-análisis de 2012 (Teepen & van Dijck, 2012), y la segunda por una revisión sistemática de 2010 (Calvente, Fernandez, Villalba, Olea, & Nuñez, 2010) entre otros estudios. La discusión hoy mismo está vigente.

Desde nuestra perspectiva, podemos argumentar lo mismo que dijeron Calvente y colaboradores: “Las diferencias entre las conclusiones de los trabajos anteriores pudieran deberse a la influencia de factores confusores, sesgos de selección y mala clasificación” (Calvente et al., 2010). Poco a poco estas limitaciones han sido superadas. Dos años después de la publicación anterior, Teepen y colaboradores concluían, en su meta-análisis, que la exposición a campos electromagnéticos mayores a 0.3 micro Teslas (μT) presentaban de 1.4- a 1.7 veces un incremento del riesgo de desarrollar leucemia infantil para CEM de extremadamente baja frecuencia. Además descartaban posibles sesgos o errores en sus conclusiones, argumentando la poca probabilidad de que éstos pudieran explicar esta diferencia (Teepen & van Dijck, 2012). Desde la perspectiva del equipo de investigación que ha conducido el presente trabajo, sí creemos que esta asociación existe y que es más fuerte cuanto mayor sea la exposición al CEM.

En un estudio más reciente, realizado en Francia, con 2779 casos y 30 000 controles, se observaron razones de momios importantes ($\text{RM}=1.7$, $\text{IC } 95\%: 0.9-$

3.6) para niños que residían a menos de 50 metros de torres de alta tensión de 225-400 kilovoltios (KV); pero no dentro de 50 m de distancia en torres de menor intensidad (63–150 KV) (Sermage-Faure et al., 2013). En críticas posteriores, los autores defendieron que se midieron las distancias a los cables de alta tensión, como marcadores de una población muy específica de niños franceses, en quienes era esperado que hubiera una exposición mayor a CEM, debido a su cercanía a estos cables. También, defendieron que sus resultados mostraron una tendencia de riesgo más o menos clara, muy cercanos a la significancia estadística, y aclararon que su estudio ha generado evidencia adicional de que, por el hecho de vivir cerca de torres de alta tensión, esto puede asociarse al aumento de incidencia de leucemia aguda infantil.

También se ha encontrado evidencia adicional en España, pues con un estudio transversal, se llegó a la conclusión de que vivir cerca de un lugar con alta densidad de torres de alta tensión ocasionaba mayor riesgo para desarrollar leucemia aguda mieloide ($Rho = -0.329$; $p = 0.04$) (Rodríguez-García & Ramos, 2012). En Inglaterra y Gales, se llegó a la conclusión de que niños quienes nacieron a menos de 200 m de torres de alta tensión tenían un riesgo relativamente mayor a aquéllos quienes nacieron por arriba de los 200 m de distancia y hasta los 600 m (RM=1.69, IC 95%: 1.13-2.53 vs RM=1.23, IC 95%: 1.02-1.49) (Draper, Vincent, Kroll, & Swanson, 2005).

También hay trabajos que no encontraron este efecto en sus resultados. Wünsch-Filho y colaboradores, brasileños, no hallaron diferencias entre niños expuestos a $0.3 \mu T$ vs $0.1 \mu T$ (RM=1.09, IC 95%: 0.33-3.61). Cuando las mediciones se circunscribieron a las horas de sueño, un riesgo no significativo fue hallado (RM=1.52, IC 95%: 0.46–5.01). Niños viviendo a menos de 200 metros de torres de alta tensión presentaron un incremento prácticamente nulo del riesgo de LAL (RM=1.67, IC 95%: 0.49–5.75). Wünsch-Filho y colaboradores no encontraron ninguna asociación incluso para niños viviendo a menos de 50 m de distancia (RM=3.57, IC 95%: 0.41–31.44) (Wünsch-Filho et al., 2011). En Dinamarca, también con un estudio de casos y controles, se encontró que a menos de 200 metros (<199 metros) de torres de alta tensión, el riesgo era nulo (RM=0.76; IC 95%: 0.40 a 1.45). Para los niños que se encontraban entre 200 a 599 metros, se halló una RM=0.92, IC 95%: 0.67 a 1.25.

Aquéllos que se expusieron a 220 y 400 KV, entre 200 y 599 metros, presentaron una RM=1.76, IC del 95%: 0.82 a 3.77 (Pedersen et al., 2014).

Sin embargo, las condiciones de la Ciudad de México son aparentemente distintas, y hay un argumento social que es muy claro: que la exposición en países ricos es diferente respecto a la exposición en países pobres. Baste señalar lo siguiente. En Malasia, un país no desarrollado, se hallaron asociaciones positivas (RM=2.3, IC 95%: 1.18-4.49), en un estudio de casos y controles para distancias cortas entre las torres de alta tensión y las casas (Abdul Rahman, Shah, Alias, & Ibrahim, 2008). En Irán, otro país no desarrollado, al igual que México, en distancias menores a 600 metros de la línea de alta tensión más cercana, se encontró una RM=2.61, IC 95%: 1.73-3.94); cuando ésta era de 123 KV (RM=9.93, IC 95%: 3.47-28.5); cuando ésta era de 230 KV, se halló una RM=10.78, IC 95%: 3.75-31; torres de 400 KV, una RM=2.98, IC 95%: 0.93-9.54; como se puede apreciar, este estudio de casos y controles sugiere un gradiente dosis biológico claro (Sohrabi, Tarjoman, Abadi, & Yavari, 2010). De igual manera, otro estudio llevado a cabo en Irán concluyó que “vivir cercanos a torres aéreas de muy alta tensión, en distancias menores a 500 metros, con campos electromagnéticos de $>0.45 \mu\text{T}$, podría ser considerado un factor de riesgo para la patogénesis de leucemias agudas infantiles” (Feizi & Arabi, 2007).

Los estudios expuestos tienen algunas limitaciones, como una muestra pequeña y probablemente problemas en la medición; pero también es cierto que la tendencia es clara: a mayor voltaje y menor distancia, el efecto es más claro. La ZMCM cumple con las condiciones de Malasia e Irán: muchas personas expuestas a torres de alta tensión; en la Ciudad de México se ha observado una frecuencia de exposición a niveles altos de CM del 33% (A Fajardo-Gutiérrez et al., 1993); mientras que en otros países como los Estados Unidos y Canadá, esta frecuencia es menor del 5% (Greenland, Sheppard, Kaune, Poole, & Kelsh, 2000; McBride et al., 1999).

Si el efecto de los CEM se percibe en la población aledaña a las torres de alta tensión, entonces la consecuencia se podrá percibir en el espacio geográfico circundante. De acuerdo a los resultados observados en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, las relación entre las fuentes de CEM, que son las torres de alta tensión, las plantas generadoras de electricidad y las subestaciones eléctricas, la relación entre ambos fenómenos parece ser cierta, en principio.

En general puede observarse una concordancia entre la infraestructura generadora de CEM y la presencia de conglomerados espaciales de niños con LAL cuando éstos se detectaron mediante la técnica *Scan* que emplea la distribución de probabilidad es de Bernoulli. Se puede observar que los conglomerados y las torres de alta tensión, más o menos concuerdan en su distribución espacial. La evidencia sugiere tres zonas. La primera de ellas es la que se localiza hacia el oeste de la metrópoli, la Zona Poniente, que está conformada por un conglomerado, el número 1. Dicha zona discurre de norte a sur y tiene una evidente extensión hacia el oeste; lo cual coincide con las torres de alta tensión de ese lugar: un corredor norte sur, con una extensión hacia el poniente. La segunda zona es la que se encuentra hacia el este-noreste de la metrópoli, la Zona Oriente, desde Chimalhuacán hasta Texcoco, conformado por el conglomerado 2, un lugar amplio que cuenta con muchas torres de alta tensión. La tercera zona es la que se encuentra hacia el sureste de la metrópoli, conformada por el conglomerado 3, menos extensa que las dos anteriores y cuyos casos se encuentran muy próximos a las torres de alta tensión.

Debe de advertirse que estas explicaciones sólo son argumentos que refuerzan la hipótesis de que los CEM están implicados en el desarrollo de LAL. La coincidencia entre las torres de alta tensión y los conglomerados puede deberse a una tercera variable; o todo un conjunto de variables, las cuales pudieran estar más bien relacionadas con la densidad de población, los contaminantes, o que las zonas aptas para asentarse y construir viviendas, también fueron aptas (en el pasado) para extender torres de alta tensión a un costo menor. Sin embargo, esta coincidencia no deja de ser importante y digna de ser estudiada posteriormente. Los otros conglomerados pueden deber a otros motivos; y si acaso también los campos electromagnéticos guardaren relación con ellos, pueden ser debidos a torres de mediana tensión, no alta, pero en una densidad mayor, lo cual no sería extraño en una ciudad como ésta.

Respecto al fenómeno descrito y su relación con los conglomerados detectados mediante la distribución de probabilidades de Poisson, la evidencia parece menos fuerte. Sólo hacia el norte de la metrópoli, un municipio formó un conglomerado aislado, en cercano a una subestación eléctrica; sin embargo, hay más subestaciones eléctricas en la metrópoli, la mayoría sin conglomerados a su alrededor, así que no parece ser una explicación sólida.

3.2.4.3 Hipótesis de factores ambientales e hipótesis infecciosas

Este tipo de conclusiones también se han dado entre las publicaciones científicas del mundo. En el caso particular del trabajo aquí expuesto, los resultados se muestran favorables a apoyar este grupo, el cual sostiene que tanto las infecciones y otros factores ambientales, pueden estar relacionados con el desarrollo de la enfermedad, puesto que los conglomerados espaciales refuerzan ambas ideas. Por un lado, las dos principales propuestas sobre la etiología infecciosa, la de Greaves y la de Kinlen, son plausibles en el fenómeno de la metrópoli de la Ciudad de México; y por el otro, entre todos los factores ambientales aquí reflexionados, la exposición de los padres a factores de riesgo en su ocupación laboral, y la exposición a campos electromagnéticos, parecen factores plausibles para explicar la presencia de conglomerados; además de los contaminantes asociados a una fuerte urbanización.

Sin embargo, debe de destacarse que estas conclusiones encuentran más dificultades para ser consideradas, puesto que la mayor parte de los estudios ya tiene más de una década de haberse publicado (1997-1999). No obstante, McNally y sus colaboradores, en 2009, destacaron que la participación de agentes medioambientales en los procesos que desencadenan el desarrollo de la leucemia pueden ocurrir cerca del momento de diagnóstico (Richard J Q McNally et al., 2009), lo cual también se relaciona con infecciones durante la edad temprana de los niños (periodo perinatal, hasta menos de un año de edad).

Estos estudios pueden resumirse en uno llevado a cabo en Grecia, el cual tiene la particularidad de diferenciar las áreas urbanas de las áreas rurales (Petridou et al., 1997). No se encontraron resultados claramente significativos entre niños que viven en zonas urbanas; menos entre aquéllos de áreas rurales. La evidencia fue mayor para los niños menores de 10 años de edad, y alrededor de cinco años. Además, ésta fue más notable entre casos de leucemia aguda linfoblástica. En relación al fenómeno mexicano, este fenómeno fue el que llevó a realizar un análisis de conglomerados estratificado por espacios urbano y rururbano, división absolutamente clara y fácilmente distinguible en la metrópoli. Sin embargo, los resultados fueron idénticos al análisis no estratificado. Probablemente esto se debe a que el método *Scan* de Kulldorff, se utilice la distribución de probabilidad que se utilice, ya considera las

diferentes densidades de población. Con todo los resultados encontrados en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México concuerdan con las conclusiones de Petridou, en que los conglomerados se han localizado sobre la zona urbanizada, y no en el espacio rururbano, poco urbanizado y más rural, independientemente de la diferente densidad de población.

La conclusión anterior llevó a descartar, por sí misma, la influencia de la actividad agropecuaria en la leucemia infantil de los niños de la metrópoli; aunque, debe de aclararse, que la actividad agrícola, sobre todo, de los terrenos circundantes a la metrópoli, no es una actividad altamente tecnificada, tal como ocurre en países ricos, o en estados del norte de México. Un análisis de la actividad agrícola y su influencia en el desarrollo de LAL debería de llevarse a cabo en esas zonas del país.

Una limitante del presente estudio fue la ausencia de una serie de datos más prolongada. Si hubiera existido, ello habría permitido un análisis espacio-temporal de la información, y no sólo espacial, a fin de detectar conglomerados ocasionados por la interacción simultánea de factores en el espacio geográfico y en el tiempo. Esta ventaja fue utilizada en un estudio británico que empleó dicha técnica, con la cual se halló un conglomerado espacio-temporal de niños con leucemia aguda linfoblástica entre pacientes de 0-14 años; lo más destacable es que se mostró más prominente entre aquéllos quienes fueron diagnosticados durante el periodo 1984-1988 que entre 1989-1993. Esto es interesante, puesto que dicha estratificación fue una diferenciación percibida por los autores para destacar distintos niveles de exposición, al definir grupos de mayor riesgo. Con este estudio, los autores concluían en que el conglomerado detectado denotaba la posible exposición a una infección o a una exposición ambiental episódica, dado el lapso restringido del conglomerado espacio-temporal que fue detectado (Gilman, McNally, & Cartwright, 1999).

Otro estudio, más reciente, tuvo como características dos cosas relevantes. La primera de ellas es que se buscaron conglomerados en un país completo, Alemania, agrupando pequeños territorios municipales en unidades geográficas mayores, para construir así su unidad de análisis geográfica. La segunda característica es que se buscaron conglomerados de acuerdo a dos tipos de búsqueda, una de detección regional (una prospectiva en toda la superficie alemana), y otra de detección focalizada (alrededor de algún punto en

específico). No se encontró evidencia de una conglomeración, ni efectuada bajo una técnica de detección regional, ni tampoco cuando se buscó algún conglomerado bajo una técnica de detección focalizada. También se buscó por subgrupos de edad, periodos o densidad de población; y con diferentes tipos de leucemia. El análisis no mostró ninguna evidencia de una tendencia a la agrupación (Schmiedel et al., 2010). En cierto modo, el presente estudio buscó conglomerados en la Ciudad de México y su zona metropolitana por dos métodos, y por grupos etéreos, tomando en cuenta que la distribución binomial no exige una separación arbitraria en territorios tan grandes como un municipio, y es una técnica sensible para localizar conglomerados en unidades de menor tamaño; y por otro lado, se empleó la técnica *Scan* con una distribución de Poisson, la cual sí emplea unidades geográfica grandes, puesto que dentro de su análisis incluye datos censales de la población expuesta, lo que le confiere mayor robustez en la inferencia de sus resultados con una mayor validez externa.

En cuanto a los grupos etéreos, tampoco se hallaron resultados que confirmaran el diferente grado de susceptibilidad a las infecciones que estudios anteriores habían sugerido entre niños de la Ciudad de México, probablemente porque la elección de grupos no fue la más adecuada, o porque es necesaria una mayor población bajo estudio.

El análisis alemán mencionado, llevado a cabo por Schmiedel y colaboradores, destacó una limitante ya advertida en este trabajo, puesto que ellos creen que la unidad de análisis geográfica elegida, conformadas arbitrariamente a partir de la unión de varios municipios, resultó demasiado grande e incapaz de mostrar alguna tendencia de los casos a agruparse en conglomerados (Schmiedel et al., 2010). Si bien su búsqueda fue similar a la del trabajo aquí expuesto, la de encontrar conglomerados que fortalecieran la exposición a un agente ambiental, infeccioso o de otro tipo, la conclusión de este estudio no pudo sostener ninguna hipótesis de desarrollo de leucemia infantil, ni por infecciones ni por algún agente ambiental.

3.3 CONCLUSIONES

Gracias al hallazgo de los conglomerados espaciales de niños con leucemia aguda linfoblástica en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, el presente estudio justifica el esfuerzo ya realizado para estudiar la relación entre la leucemia aguda infantil y diversos factores ambientales, en especial la exposición a contaminantes atmosféricos, la exposición a campos electromagnéticos de extremadamente baja frecuencia y la exposición de los padres en el trabajo; además de la exposición de los niños a enfermedades infecciosas. Por ello, también justifica el desarrollo de estudios de casos y controles seleccionados diferencialmente debido a diferentes niveles de susceptibilidad.

Los resultados encontrados son importantes, puesto que en pocas partes del mundo se han encontrado conglomerados tan notorios. La gran población y la alta incidencia de una ciudad como esta, favorece la investigación de LAL entre sus niños, como ahora favoreció el análisis espacial de los datos encontrados. Es necesario un nuevo análisis, el cual ya incluya la dimensión temporal en su metodología, condición para la cual no hacen falta muchos años. Además, es la primera vez que se realiza una caracterización geográfica de la incidencia de LAL en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México.

Las inferencias de los resultados de este tipo de análisis especial no determinan el riesgo individual de los individuos bajo estudio para desarrollar LAL. En lugar de eso, aquello denominado como riesgo describe la probabilidad de un individuo para encontrarse dentro del conglomerado espacial detectado. Los resultados expuestos no estiman las asociaciones ni la fuerza de asociación entre las variables de exposición y la enfermedad.

Los resultados muestran un hallazgo atípico. Los estudios de conglomerados en el mundo generalmente encuentran pocos conglomerados, con un pequeño riesgo y con poca significancia estadística. Si bien este estudio detectó no tantos conglomerados, ocho bajo una técnica y sólo uno bajo la otra, el mismo es un nutrido conglomerado y con una significancia estadística enorme. Dado este nivel, es poco posible que los resultados del presente estudio hayan 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; en añadidura, la incidencia de leucemia infantil entre sus niños está entre las más elevadas del mundo.

Sin embargo, la mayor contribución de este estudio es que también justifica la futura búsqueda de relaciones entre factores de riesgo ambientales y la incidencia de la enfermedad. Dicho en otras palabras, el objetivo primario de estudio, que era encontrar evidencia que apuntara a que la exposición juega un papel importante en la etiología de LAL en los niños de la ZMCM, se ha cumplido. La enfermedad encuentra en la exposición condiciones que le favorecen entre ciertos sectores de la sociedad, debido a un hipotético grado de exposición mayor. Por ello, la detección de los conglomerados descritos justifica la inversión en proyectos costosos, los cuales busquen la asociación entre factores ambientales y el riesgo que representan para que niños de la ciudad se enfermen, como la relación entre campos electromagnéticos y el desarrollo de la leucemia.

Por esto mismo, estos resultados dan pauta al desarrollo de nuevas investigaciones, con nuevas metodologías, lo cual es otro de los aspectos propuestos por el modelo de Mejía Aranguré. Éstas deben estar relacionadas con factores ambientales, con el grado de susceptibilidad ambiental y el tiempo de exposición, lo cual favorece o protege contra la enfermedad. El estudio de conglomerados espaciales, aquí presentado, ha fortalecido el modelo etiológico desarrollado por Mejía Aranguré.

3.4 REFERENCIAS

- Abdul Rahman, H. I., Shah, S. A., Alias, H., & Ibrahim, H. M. (2008). A case-control study on the association between environmental factors and the occurrence of acute leukemia among children in Klang Valley, Malaysia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*, 9(4), 649–52. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19256754>
- Albert, D. P., Gesler, W. M., & Levergood, B. (2000). *Spatial Analysis, GIS, and Remote Sensing Applications in the Health Sciences*. Chelsea, Michigan: Ann Arbor Press.
- Alexander, F. E., Boyle, P., Carli, P. M., Coebergh, J. W., Draper, G. J., Ekblom, A., ... Vatten, L. (1998). Spatial temporal patterns in childhood leukaemia: further evidence for an infectious origin. EUROCLUS project. *British Journal of Cancer*, 77(5), 812–817. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2149966&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Alexander, F. E., Boyle, P., Carli, P. M., Coebergh, J. W., Draper, G. J., Ekblom, A., ... Wray, N. (1998). Spatial clustering of childhood leukaemia: summary results from the EUROCLUS project. *British Journal of Cancer*, 77(5), 818–824. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2149947&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Alexander, F. E., Chan, L. C., Lam, T. H., Yuen, P., Leung, N. K., Ha, S. Y., ... Greaves, M. F. (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*, 75(3), 457–463. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2063384&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- American Cancer Society. (2009). *Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2009-2011*. Atlanta.

- Amin, R., Bohnert, A., Holmes, L., Rajasekaran, A., & Assanasen, C. (2010). Epidemiologic mapping of Florida childhood cancer clusters. *Pediatric Blood & Cancer*, 54(4), 511–518. <http://doi.org/10.1002/pbc.22403>
- Antó, J. M., Sunyer, J., & Kogevinas, M. (2000). Environment and health: the long journey of environmental epidemiology at the turn of the millennium. *Journal of Epidemiology and Biostatistics*, 5(1), 49–60. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10885871>
- Bathia, S., & Robison, L. (2003). Epidemiology of leukemia in childhood. In D. Nathan & F. Oski (Eds.), *Hematology of infancy and childhood* (pp. 1081–1100). Philadelphia: Saunders.
- Bellec, S., Hémon, D., Rudant, J., Goubin, A., & Clavel, J. (2006). Spatial and space-time clustering of childhood acute leukaemia in France from 1990 to 2000: a nationwide study. *British Journal of Cancer*, 94(5), 763–770. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602980>
- Belson, M., Kingsley, B., & Holmes, A. (2007). Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environmental Health Perspectives*, 115(1), 138–45. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1817663&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Bhojwani, D., Yang, J. J., & Pui, C.-H. (2015). Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Clinics of North America*, 62(1), 47–60. <http://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.004>
- Birch, J. M., Alexander, F. E., Blair, V., Eden, O. B., Taylor, G. M., & McNally, R. J. (2000). Space-time clustering patterns in childhood leukaemia support a role for infection. *British Journal of Cancer*, 82(9), 1571–1576. <http://doi.org/10.1054/bjoc.1999.1072>
- Birch, J. M., & Blair, V. (1992). The epidemiology of infant cancers. *The British Journal of Cancer. Supplement*, 18, S2–4. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2149659&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Boutou, O., Guizard, A.-V., Slama, R., Pottier, D., & Spira, A. (2002). Population

mixing and leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant. *British Journal of Cancer*, 87(7), 740–745. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2364264&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Buffler, P. A., Kwan, M. L., Reynolds, P., & Urayama, K. Y. (2005). Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Investigation*, 23(1), 60–75. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15779869>

Calvente, I., Fernandez, M. F., Villalba, J., Olea, N., & Nuñez, M. I. (2010). Exposure to electromagnetic fields (non-ionizing radiation) and its relationship with childhood leukemia: a systematic review. *The Science of the Total Environment*, 408(16), 3062–9. <http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.03.039>

CENETEC. (2003). Guía de práctica clínica de leucemia infantil.

Colborn, T., vom Saal, F. S., & Soto, A. M. (1993). Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental Health Perspectives*, 101(5), 378–84. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1519860&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

CONAPO-INEGI. (2012). *Delimitación de las Zonas Metropolitanas de México 2010* (1st ed.). Ciudad de México. Retrieved from http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Delimitacion_zonas_metropolitanas_2010_Capitulos_I_a_IV

Demoury, C., Goujon-Bellec, S., Guyot-Goubin, A., Hémon, D., & Clavel, J. (2012). Spatial variations of childhood acute leukaemia in France, 1990-2006: global spatial heterogeneity and cluster detection at “living-zone” level. *European Journal of Cancer Prevention*, 21(4), 367–374. <http://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e32834e31d8>

Draper, G., Vincent, T., Kroll, M. E., & Swanson, J. (2005). Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: a

case-control study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 330(7503), 1290.
<http://doi.org/10.1136/bmj.330.7503.1290>

Duarte-Rodríguez, D. A., Fajardo-Gutiérrez, A., Mejía-Aranguré, J. M., & McNally, R. (2013). Etiological research of childhood acute lymphoblastic leukemia with clustering analysis. In J. M. Mejía-Aranguré (Ed.), *Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia - From the Molecules to the Clinic* (1st ed., pp. 115–144). InTech. <http://doi.org/10.5772/54456>

Duczmal, L. H., Moreira, G. J., Burgarelli, D., Takahashi, R. H., Magalhães, F. C., & Bodevan, E. C. (2011). Voronoi distance based prospective space-time scans for point data sets: a dengue fever cluster analysis in a southeast Brazilian town. *International Journal of Health Geographics*, 10, 29.
<http://doi.org/10.1186/1476-072X-10-29>

Duhau, E., & Giglia, Á. (2008). *Las reglas del desorden: habitar la metrópoli*. Ciudad de México: UAM-AZC, Siglo XXI.

Eichbaum, W., Walters, S., Raffensperger, C., Tickner, J., Freney, J. R., & Jackson, W. (1999). *Protecting Public Health and the Environment: Implementing the Precautionary Principle*. (C. Raffensperger & J. Tickner, Eds.) (1st ed.). Washington: Island Press.

Elliot, P., & N., B. (1998). Geographic patterns of disease. In P. Armitage & T. Colton (Eds.), *International Encyclopaedia of Biostatistics* (2nd ed., Vol. 83). Chichester: Wiley.

EMBARQ. (2011). EMBARQ. Retrieved November 22, 2011, from <http://www.embarq.org/en/city/mexico-city-mexico>

Fajardo-Gutiérrez, A. (2011). Por qué y cómo se llevó a cabo el registro de cáncer en niños. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 49(Supl 1)), S3–S26. Retrieved from http://revistamedica.imss.gob.mx/index.php?option=com_multicategorias&view=article&id=1496:por-que-y-como-registro-cancer-ninos&Itemid=700

Fajardo-Gutiérrez, A., Garduño-Espinosa, J., Yamamoto-Kimura, L., Hernández-Hernández, D. M., Gómez-Delgado, A., Mejía-Aranguré, M., ... Martínez-

- García, M. C. (1993). [Residence close to high-tension electric power lines and its association with leukemia in children]. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 50(1), 32–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8427647>
- Fajardo-Gutiérrez, A., Juárez-Ocaña, S., González-Miranda, G., Palma-Padilla, V., Carreón-Cruz, R., Ortega-Alvárez, M. C., & Mejía-Arangure, J. M. (2007). Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: importance of the Cancer registry (a population-based study). *BMC Cancer*, 7, 68. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1865556&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Fajardo-Gutiérrez, A., Sandoval-Mex, A. M., Mejía-Aranguré, J. M., Rendón-Macías, M. E., & Martínez-García, M. del C. (2002). Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Medical and Pediatric Oncology*, 39(1), 25–31. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12116075>
- Feizi, A. A. H. P., & Arabi, M. A. A. (2007). Acute childhood leukemias and exposure to magnetic fields generated by high voltage overhead power lines - a risk factor in Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*, 8(1), 69–72. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17477775>
- Ferrís-Tortajada, J. (Unidad de O. P. H. I. L. F., García-Castell, J. (Unidad de O. P. H. I. L. F., López-Andreu, J. A. (Unidad de O. P. H. I. L. F., & Berbel-Tornero, O. (Unidad de O. P. H. I. L. F. (1999). Factores de riesgo para las leucemias agudas infantiles. *Anales Españoles de Pediatría*, 50(5), 439–446.
- Flores-Lujano, J., Núñez-Enríquez, J. C., Rangel-López, A., Duarte-Rodríguez, D. A., Mejía-Arangure, J. M., & Fajardo-Gutiérrez, A. (2013). Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia - From the Molecules to the Clinic. In J. M. Mejia-Arangure (Ed.), *Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia - From the Molecules to the Clinic* (p. 342). InTech. <http://doi.org/10.5772/45999>
- Flores-Lujano, J., Perez-Saldivar, M. L., Fuentes-Pananá, E. M., Gorodezky, C.,

- Bernaldez-Rios, R., Del Campo-Martinez, M. A., ... Mejía-Aranguré, J. M. (2009). Breastfeeding and early infection in the aetiology of childhood leukaemia in Down syndrome. *British Journal of Cancer*, *101*(5), 860–4. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2736848&to=ol=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Francis, S. S., Selvin, S., Yang, W., Buffler, P. a, & Wiemels, J. L. (2012). Unusual space-time patterning of the Fallon, Nevada leukemia cluster: Evidence of an infectious etiology. *Chemico-Biological Interactions*, *196*(3), 102–109. <http://doi.org/10.1016/j.cbi.2011.02.019>
- García, D. (2006). La escala y su importancia en el análisis espacial. *Ecosistemas*, *6*(3), 7–18. Retrieved from <http://www.revistaecosistemas.net/articulo.asp?Id=432>
- Gaudart, J., Poudiougou, B., Dicko, A., Ranque, S., Toure, O., Sagara, I., ... Doumbo, O. K. (2006). Space-time clustering of childhood malaria at the household level: a dynamic cohort in a Mali village. *BMC Public Health*, *6*, 286. <http://doi.org/10.1186/1471-2458-6-286>
- Gil Bellosta, C. J. (2014). Procesos puntuales: una primera aproximación. Retrieved February 24, 2015, from <http://www.datanalytics.com/2014/08/11/procesos-puntuales-una-primer-a-aproximacion/>
- Gilman, E. A., McNally, R. J. Q., & Cartwright, R. A. (1999). Space-time clustering of acute lymphoblastic leukaemia in parts of the U.K. (1984-1993). *European Journal of Cancer*, *35*(1), 91–96. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10211094>
- Glass, A. G., & Mantel, N. (1969). Lack of time-space clustering of childhood leukemia in Los Angeles County, 1960-1964. *Cancer Research*, *29*(11), 1995–2001. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5358216>
- Greaves, M. (2006). Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nature Reviews. Cancer*, *6*(3), 193–203.

<http://doi.org/10.1038/nrc1816>

- Greaves, M. F. (1988). Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia : Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.*, 2(2), 120–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3278171>
- Greaves, M. F., Colman, S. M., Beard, M. E., Bradstock, K., Cabrera, M. E., Chen, P. M., ... Williams, C. K. (1993). Geographical distribution of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: second report of the collaborative group study. *Leukemia*, 7(1), 27–34. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8418376>
- Greenland, S., Sheppard, A. R., Kaune, W. T., Poole, C., & Kelsh, M. A. (2000). A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 11(6), 624–34. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11055621>
- Gunz, F. W., & Spears, G. F. (1968). Distribution of acute leukaemia in time and space. Studies in New Zealand. *British Medical Journal*, 4(5631), 604–8. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1912475&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Gustafsson, B., & Carstensen, J. (1999). Evidence of space-time clustering of childhood acute lymphoblastic leukaemia in Sweden. *British Journal of Cancer*, 79(3-4), 655–657. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690103>
- Gustafsson, B., & Carstensen, J. (2000). Space-time clustering of childhood lymphatic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas in Sweden. *European Journal of Epidemiology*, 16(12), 1111–1116. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11484799>
- Gustafsson, B., Huang, W., Bogdanovic, G., Gauffin, F., Nordgren, A., Talekar, G., ... Gooding, L. R. (2007). Adenovirus DNA is detected at increased frequency in Guthrie cards from children who develop acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Cancer*, 97(7), 992–4. Retrieved from

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2360426&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Hirayama, T. (1968). [Symposium: Epidemiology of leukemia in Japan. An epidemiological study of leukemia in Japan with special reference to the problem of time-space clustering]. *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi : Journal of Japan Haematological Society*, 31(5), 737–47. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5753613>

INEGI. (2010a). Marco Geoestadístico Nacional 2010 versión 5.0.A. Ciudad de México. Retrieved from http://www.inegi.org.mx/geo/contenidos/geoestadistica/m_geoestadistico_2010.aspx

INEGI. (2010b). Tabulados, Distrito Federal, 2010. Retrieved from www3.inegi.org.mx/sistemas/tabuladosbasicos/LeerArchivo.aspx?ct=29316&c=27302&s=est&f=1

INEGI. (2010c). Tabulados, México, 2010. Retrieved from <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/tabuladosbasicos/default.aspx?c=27302&s=est>

INEGI. (2014a). Censos Económicos 2014. Características principales de las unidades económicas del sector privado y paraestatal que realizaron actividades en 2013, según entidad federativa, municipio, sector, subsector de actividad y tamaño de la unidad económica. Distrito de México. Mexico City: INEGI. Retrieved from <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/ce/ce2014/default.aspx>

INEGI. (2014b). Censos Económicos 2014. Características principales de las unidades económicas del sector privado y paraestatal que realizaron actividades en 2013, según entidad federativa, municipio, sector, subsector de actividad y tamaño de la unidad económica. México. Mexico City: INEGI. Retrieved from <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/ce/ce2014/default.aspx>

- Jáuregui, E. (2000). *La Ciudad de México en el fin del segundo milenio*. (G. Garza Villareal, Ed.) (1st ed.). Mexico City: El Colegio de México, Centro de Estudios Demográficos y de Desarrollo Humano, Gobierno del Distrito Federal.
- Kaatsch, P., & Mergenthaler, A. (2008). Incidence, time trends and regional variation of childhood leukaemia in Germany and Europe. *Radiation Protection Dosimetry*, 132(2), 107–113. <http://doi.org/10.1093/rpd/ncn259>
- Kinlen, L. (1988). Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet*, 2(8624), 1323–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2904050>
- Knox, E. G., & Gilman, E. a. (1997). Hazard proximities of childhood cancers in Great Britain from 1953-80. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 51(2), 151–159. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1060437&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Kulkarni, K., Stobart, K., Witol, A., & Rosychuk, R. J. (2011). Leukemia and lymphoma incidence in children in Alberta, Canada: a population-based 22-year retrospective study. *Pediatric Hematology and Oncology*, 28(8), 649–660. <http://doi.org/10.3109/08880018.2011.613091>
- Kulldorff, M. (1999). Spatial Scan Statistics: Models, Calculations, and Applications. In J. Glaz & N. Balakrishnan (Eds.), *Scan Statistics and Applications* (pp. 303–322). Boston: Birkhäuser. http://doi.org/10.1007/978-1-4612-1578-3_14
- Kulldorff, M. (2015). *SaTScan User Guide for version 9.4*. (M. Kulldorff, Ed.). Kulldorff, Martin. Retrieved from http://www.satscan.org/cgi-bin/satscan/register.pl/SaTScan_Users_Guide.pdf?todo=process_userguide_download
- Lawson, A. B. (2001). *Statistical Methods in Spatial Epidemiology*. (Wiley, Ed.). West Sussex.

- Lee, S. S., & Wong, N. S. (2011). The clustering and transmission dynamics of pandemic influenza A (H1N1) 2009 cases in Hong Kong. *The Journal of Infection*, 63(4), 274–80. <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.03.011>
- MacArthur, A. C., McBride, M. L., Spinelli, J. J., Tamaro, S., Gallagher, R. P., & Thériault, G. P. (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. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18079130>
- Matasar, M. J., Ritchie, E. K., Consedine, N., Magai, C., & Neugut, A. I. (2006). Incidence rates of the major leukemia subtypes among US Hispanics, Blacks, and non-Hispanic Whites. *Leukemia & Lymphoma*, 47(11), 2365–70. <http://doi.org/10.1080/10428190600799888>
- McBride, M. L., Gallagher, R. P., Thériault, G., Armstrong, B. G., Tamaro, S., Spinelli, J. J., ... Choi, W. (1999). Power-frequency electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia in Canada. *American Journal of Epidemiology*, 149(9), 831–42. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221320>
- McNally, R. J. Q., Alexander, F. E., & Birch, J. M. (2002). Space-time clustering analyses of childhood acute lymphoblastic leukaemia by immunophenotype. *British Journal of Cancer*, 87(5), 513–515. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600498>
- McNally, R. J. Q., Alexander, F. E., & Bithell, J. F. (2006). Space-time clustering of childhood cancer in great Britain: a national study, 1969-1993. *International Journal of Cancer*, 118(11), 2840–2846. <http://doi.org/10.1002/ijc.21726>
- McNally, R. J. Q., Bithell, J. F., Vincent, T. J., & Murphy, M. F. G. (2009). Space-time clustering of childhood cancer around the residence at birth. *International Journal of Cancer*, 124(2), 449–455. <http://doi.org/10.1002/ijc.23927>
- McNally, R. J. Q., & Eden, T. O. B. (2004). An infectious aetiology for childhood

acute leukaemia: a review of the evidence. *British Journal of Haematology*, 127(3), 243–263. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05166.x>

McNally, R. J. Q., Eden, T. O. B., Alexander, F. E., Kelsey, A. M., & Birch, J. M. (2005). Is there a common aetiology for certain childhood malignancies? Results of cross-space-time clustering analyses. *European Journal of Cancer*, 41(18), 2911–2916. <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.04.051>

Mejía Aranguré, J. M., Ortega Alvarez, M. C., & Fajardo Gutiérrez, A. (2005). Epidemiología de las leucemias en niños. Parte 1. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 43(4), 323–33. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16164849>

Mejía-Arangure, J. M. (2013). Model for Identifying the Etiology of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. In J. M. Mejia-Arangure (Ed.), *Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia - From the Molecules to the Clinic*" (1st ed., p. 342). InTech. <http://doi.org/10.5772/45999>

Mejía-Aranguré, J. M., Bonilla, M., Lorenzana, R., Juárez-Ocaña, S., de Reyes, G., Pérez-Saldivar, M. L., ... Fajardo-Gutiérrez, A. (2005). Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: population-based data. *BMC Cancer*, 5, 33. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1090561&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Mejía-Aranguré, J. M., Fajardo-Gutiérrez, A., Bernáldez-Ríos, R., Paredes-Aguilera, R., Flores-Aguilar, H., & Martínez-García, M. C. (2000). Incidencia de las leucemias agudas en niños de la ciudad de México, de 1982 a 1991. *Salud Pública de México*, 42(5), 431–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125628>

Mejía-Aranguré, J. M., Ortega-Alvarez, M. C., & Fajardo-Gutiérrez, A. (2005). Epidemiología de las leucemias en niños. Parte 2. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 43(5), 401–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16392195>

Mejía-Aranguré, J., Pérez-Saldivar, M., Rosana Pelayo-Camacho, R., Fuentes-Pananá, E., Bekker-Mendez, C., Morales-Sánchez, A., ... Fajardo-Gutiérrez,

- A. (2011). Childhood Acute Leukemias in Hispanic Population: Differences by Age Peak and Immunophenotype. In S. Faderl (Ed.), *Novel Aspects in Acute Lymphoblastic Leukemia*. InTech. <http://doi.org/10.5772/26546>
- Meliker, J. R., & Jacquez, G. M. (2007). Space-time clustering of case-control data with residential histories: insights into empirical induction periods, age-specific susceptibility, and calendar year-specific effects. *Stochastic Environmental Research and Risk Assessment*, 21(5), 625–634. <http://doi.org/10.1007/s00477-007-0140-3>
- Metayer, C., Zhang, L., Wiemels, J. L., Bartley, K., Schiffman, J., Ma, X., ... Buffler, P. A. (2013). Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic and myeloid leukemias by cytogenetic subtype. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 22(9), 1600–11. <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0350>
- Mezei, G., & Kheifets, L. (2006). Selection bias and its implications for case-control studies: a case study of magnetic field exposure and childhood leukaemia. *International Journal of Epidemiology*, 35(2), 397–406. <http://doi.org/10.1093/ije/dyi245>
- Milne, E., Greenop, K. R., Scott, R. J., Bailey, H. D., Attia, J., Dalla-Pozza, L., ... Armstrong, B. K. (2012). Parental prenatal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *American Journal of Epidemiology*, 175(1), 43–53. <http://doi.org/10.1093/aje/kwr275>
- Molina Center for Strategic Studies in Energy and the Environment Health. (2011). MCE2. Retrieved November 22, 2011, from <http://mce2.org/>
- Monge, P., Wesseling, C., Rodríguez, A. C., Cantor, K. P., Weiderpass, E., Reutfors, J., ... Partanen, T. (2002). Childhood leukaemia in Costa Rica, 1981-96. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 16(3), 210–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12123433>
- Núñez Enríquez, J. C., Flores Lujano, J., Bekker Méndez, V. C., Duarte Rodríguez, D. A., & Mejía Aranguré, J. M. (2014). Etiology and prevention of acute

leukemias in children. In J. M. Mejía Aranguré (Ed.), *Etiology of Acute Leukemias in Children* (Unpublishe). Springer.

Ortega Varcárcel, J. (2000). *Los horizontes de la geografía. Teoría de la geografía* (1era ed.). Barcelona: Ariel.

Parkin, D., & Stiller, C. (1995). Childhood cancer in developing countries: Environmental factors. *International Journal Of Pediatric Hematology/Oncology*, 2, 411–417.

Pedersen, C., Raaschou-Nielsen, O., Rod, N. H., Frei, P., Poulsen, A. H., Johansen, C., & Schüz, J. (2014). Distance from residence to power line and risk of childhood leukemia: a population-based case-control study in Denmark. *Cancer Causes & Control: CCC*, 25(2), 171–7. <http://doi.org/10.1007/s10552-013-0319-5>

Pérez-Saldivar, M. L., Fajardo-Gutiérrez, A., Bernáldez-Ríos, R., Martínez-Avalos, A., Medina-Sanson, A., Espinosa-Hernández, L., ... Mejia-Arangure, J. M. (2011). Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*, 11, 355. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3171387&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Perez-Saldivar, M. L., Ortega-Alvarez, M. C., Fajardo-Gutierrez, A., Bernaldez-Rios, R., Del Campo-Martinez, M. de L. A., Medina-Sanson, A., ... Mejia-Arangure, J. M. (2008). Father's occupational exposure to carcinogenic agents and childhood acute leukemia: a new method to assess exposure (a case-control study). *BMC Cancer*, 8, 7. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2245964&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Petridou, E., Alexander, F. E., Trichopoulos, D., Revinthi, K., Dessypris, N., Wray, N., ... Tzortzatou, F. (1997). Aggregation of childhood leukemia in geographic areas of Greece. *Cancer Causes & Control*, 8(2), 239–245. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9134248>

Pfeiffer, D. U., Robinson, T. P., Stevenson, M., Stevens, K. B., Rogers, D. J., & Clements, A. C. A. (2008). *Spatial Analysis in Epidemiology* (1st ed.). Oxford,

UK: Oxford University Press.

- Poljak, Z., Dewey, C. E., Martin, S. W., Christensen, J., Carman, S., & Friendship, R. M. (2007). Spatial clustering of swine influenza in Ontario on the basis of herd-level disease status with different misclassification errors. *Preventive Veterinary Medicine*, 81(4), 236–49. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531333>
- Porta, M. (2008). *A Dictionary of Epidemiology*. (M. Porta, Ed.) (5th ed.). Oxford University Press.
- Rodrigues-Silveira, R. (2013). *Representación espacial y mapas*. Madrid: Centro de Investigaciones Sociológicas.
- Rodríguez-García, J. A., & Ramos, F. (2012). High incidence of acute leukemia in the proximity of some industrial facilities in El Bierzo, northwestern Spain. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 25(1), 22–30. <http://doi.org/10.2478/s13382-012-0010-1>
- Rose, G. (1985). Sick individuals and sick populations. *International Journal of Epidemiology*, 14(1), 32–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3872850>
- Sans, S., Elliott, P., Kleinschmidt, I., Shaddick, G., Pattenden, S., Walls, P., ... Dolk, H. (1995). Cancer incidence and mortality near the Baglan Bay petrochemical works, South Wales. *Occupational and Environmental Medicine*, 52(4), 217–24. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1128198&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Schmiedel, S., Blettner, M., Kaatsch, P., & Schüz, J. (2010). Spatial clustering and space-time clusters of leukemia among children in Germany, 1987-2007. *European Journal of Epidemiology*, 25(9), 627–633. <http://doi.org/10.1007/s10654-010-9488-7>
- Secretaría de Medio Ambiente del Distrito Federal. (2007). Proyecto de introducción de medidas ambientales amigables al transporte del año 2000-2007. Retrieved November 22, 2011, from <http://www.sma.df.gob.mx/transportesustentable/index.php?>

- Secretaría de Salud. (2007). Diez principales causas de mortalidad en hombres y mujeres por grupo de edad. Ciudad de México: Dirección General de Información en Salud. Retrieved from sinais.salud.gob.mx/descargas/xls/diezprincausasmort2007_CNEGySR.xls
- Sermage-Faure, C., Demoury, C., Rudant, J., Goujon-Bellec, S., Guyot-Goubin, A., Deschamps, F., ... Clavel, J. (2013). Childhood leukaemia close to high-voltage power lines--the Geocap study, 2002-2007. *British Journal of Cancer*, *108*(9), 1899–906. <http://doi.org/10.1038/bjc.2013.128>
- Smith, M. (1997). Considerations on a possible viral etiology for B-precursor acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Journal of Immunotherapy*, *20*(2), 89–100. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9087381>
- Smith, M., & Gloecker, R. (2002). Childhood cancer: incidence, survival, and mortality. In *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (pp. 89–100). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilki.
- Sohrabi, M.-R., Tarjoman, T., Abadi, A., & Yavari, P. (2010). Living near overhead high voltage transmission power lines as a risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, *11*(2), 423–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843128>
- Tango, T. (2010). *Statistical Methods for Disease Clustering* (1st ed.). New York: Springer.
- Teepen, J. C., & van Dijck, J. a a M. (2012). Impact of high electromagnetic field levels on childhood leukemia incidence. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, *131*(4), 769–78. <http://doi.org/10.1002/ijc.27542>
- Tickner, J. A. (2003). Precaution, environmental science, and preventive public policy. *New Solutions: A Journal of Environmental and Occupational Health Policy: NS*, *13*(3), 275–82. <http://doi.org/10.2190/6NR3-CNU0-TGUV-UMU0>
- Ward, G. (1917). The infective theory of acute leukemia. *British Journal of*

Childhood's Disease, 14, 10–20.

- Wiemels, J. (2012). Perspectives on the causes of childhood leukemia. *Chemico-Biological Interactions*, 196(3), 59–67. <http://doi.org/10.1016/j.cbi.2012.01.007>
- Wilkinson, J. D., Gonzalez, A., Wohler-Torres, B., Fleming, L. E., MacKinnon, J., Trapido, E., ... Peace, S. (2005). Cancer incidence among Hispanic children in the United States. *Revista Panamericana de Salud Pública = Pan American Journal of Public Health*, 18(1), 5–13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16105320>
- Wünsch-Filho, V., Pelissari, D. M., Barbieri, F. E., Sant'Anna, L., de Oliveira, C. T., de Mata, J. F., ... Kheifets, L. (2011). Exposure to magnetic fields and childhood acute lymphocytic leukemia in São Paulo, Brazil. *Cancer Epidemiology*, 35(6), 534–9. <http://doi.org/10.1016/j.canep.2011.05.008>
- Wynn, R. F. (2010). Acute Lymphoblastic Leukemia. In E. J. Estlin, R. J. Gilbertson, & R. F. Wynn (Eds.), *Pediatric Hematology and Oncology: Scientific Principles and Clinical Practice* (1st ed., pp. 77–94). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.
- Zatsepin, I., Verger, P., Robert-Gnansia, E., Gagnière, B., Tirmarche, M., Khmel, R., ... Lazjuk, G. (2007). Down syndrome time-clustering in January 1987 in Belarus: link with the Chernobyl accident? *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 24(3-4), 289–95. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706919>