

**IDENTIFICACIÓN DE CLÚSTERES DE CÁNCER INFANTIL Y EXPLORACIÓN  
DE SU POSIBLE ASOCIACIÓN CON EXPOSICIÓN A FUENTES  
INDUSTRIALES DE CONTAMINACIÓN DEL AIRE EN EL ÁREA  
METROPOLITANA DE BUCARAMANGA**

**ANA MARIA VALBUENA GARCIA**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA  
BUCARAMANGA**

**2018**

**IDENTIFICACIÓN DE CLÚSTERES DE CÁNCER INFANTIL Y EXPLORACIÓN  
DE SU POSIBLE ASOCIACIÓN CON EXPOSICIÓN A FUENTES  
INDUSTRIALES DE CONTAMINACIÓN DEL AIRE EN EL ÁREA  
METROPOLITANA DE BUCARAMANGA**

**ANA MARIA VALBUENA GARCIA**

**Trabajo de grado para optar por el título de  
Magíster en Epidemiología**

**Directora:**

**LAURA ANDREA RODRIGUEZ VILLAMIZAR  
Médico, MSc, PhD Epidemiología**

**Codirectora:**

**CLAUDIA JANETH URIBE PEREZ  
MD, MSc Educación Médica**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA  
BUCARAMANGA**

**2018**

## **DEDICATORIA**

A mi madre por su apoyo y presencia en cada momento de mi vida, a la memoria de mi padre que con su ejemplo marco mi vida.

A mis hijos, Sebastian y Luis Ricardo, quienes me motivan y me impulsan día tras día; ellos mis razones para ser mejor y no detenerme.

A mi esposo, Fernando, por creer siempre en mí, por su paciencia, amor y apoyo invaluable. Quien me ha acompañado y animado en cada uno de los días que me han traído hasta aquí.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mi familia por su apoyo, por esperarme cuando la maestría requería de mi tiempo y atención.

A cada una de las personas que hicieron posible la formulación y finalización de este proyecto. Fueron muchos los que participaron, la Dra. Claudia Uribe con la generosidad de todos sus años de trabajo en el registro poblacional de cáncer de Bucaramanga; Feisar con sus aportes y soporte constante en toda la geolocalización y georreferenciación; Erika con su valioso y juicioso trabajo; los evaluadores enriqueciendo este proyecto.

Y muy especialmente a la Dra. Laura Rodríguez, por su dedicación y orientación en todo momento, me enseñó gran parte de los conocimientos en Epidemiología que me llevo, me brindó la oportunidad de participar en una investigación que me han permitido crecer de diferentes maneras; pero que más allá de la academia, me inspirará siempre como mujer y profesional.

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN .....	16
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	20
2.1 HIPÓTESIS.....	20
3. MARCO TEORICO .....	21
3.1 GENERALIDADES DEL CÁNCER .....	21
3.2 CÁNCER INFANTIL .....	22
3.2.1 Leucemias.....	26
3.3 FACTORES ASOCIADOS CON EL CÁNCER INFANTIL .....	28
3.3.1 Factores endógenos .....	29
3.3.2 Factores exógenos .....	29
3.4 EXPOSICIÓN AMBIENTAL.....	32
3.4.1 Contaminación del aire extradomiciliario .....	34
3.5 CARCINOGENESIS Y CONTAMINACIÓN DEL AIRE.....	40
3.6 EPIDEMIOLOGÍA AMBIENTAL.....	42
3.6.1 Evaluación de exposiciones.....	43
3.6.2 Evaluación de efectos.....	45
3.6.3 Errores de medición en exposiciones ambientales .....	46
3.6.4 Métodos en epidemiología ambiental .....	46
3.7 ANÁLISIS ESPACIAL.....	48
3.7.1 Definición clúster.....	49
3.7.2 Identificación de clúster .....	50
4. ESTADO DEL ARTE: CONTAMINACIÓN DEL AIRE Y CANCER INFANTIL....	55
4.1 CALIDAD DEL AIRE EN COLOMBIA Y BUCARAMANGA .....	60
5. JUSTIFICACIÓN.....	63
6. OBJETIVOS.....	66
6.1 OBJETIVO GENERAL .....	66

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	66
7. MÉTODOS.....	67
7.1 TIPO DE ESTUDIO .....	67
7.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	67
7.3 VARIABLES .....	67
7.4 FUENTES DE DATOS.....	68
7.5 ANÁLISIS DE DATOS .....	72
7.5.1 Análisis descriptivo .....	72
7.5.2 Análisis bivariado .....	73
7.5.3 Análisis multivariable .....	75
7.5.4 Análisis de sensibilidad .....	77
8. EVALUACIÓN CRITICA DEL PROTOCOLO.....	78
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	81
10. RESULTADOS.....	84
10.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO CÁNCER INFANTIL .....	84
10.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO FUENTES INDUSTRIALES.....	87
10.3 PRUEBAS DE HIPÓTESIS .....	87
10.3.1 Pruebas de hipótesis para casos de leucemia.....	90
10.4 ANÁLISIS MULTIVARIABLE .....	91
10.5 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD.....	94
10.5.1 Análisis de mala clasificación.....	94
10.5.2 Análisis de sensibilidad pruebas focales de Kulldorff.....	94
11. DISCUSIÓN .....	97
12. CONCLUSIONES .....	104
REFERENCIAS .....	105
BIBLIOGRAFÍA.....	119
ANEXOS.....	140

## LISTA DE FIGURAS

Pág.

Figura 1. Modelo de carcinogénesis propuesto para exposiciones ambientales ...	42
Figura 2. Clasificación de las pruebas para detección de clúster espaciales .....	52
Figura 3. Tasa de incidencia de leucemia linfocítica aguda en menores de 15 años, Colombia 2008-2011 .....	63
Figura 4. Niveles de análisis de los estudios epidemiológicos y falacias potenciales durante la inferencia causal .....	78
Figura 5. Ubicación en los sectores censales DANE del AMB de las fuentes industriales fijas y conglomerados industriales incluidas en este estudio .....	88
Figura 6. Ubicación geográfica de los clústeres espaciales de casos incidentes de cáncer Infantil entre 2000-2015 detectados por las pruebas focales de Kulldorff ..	89
Figura 7. Sectores del AMB detectados dentro de los resultados de los seis análisis de clústeres focal no localizado mediante diferentes ventanas de búsqueda, casos incidentes de CI 2000-2015 .....	96

## LISTA DE TABLAS

Pág.

Tabla 1. Últimos reportes publicados con estadísticas de CI, Colombia.....	25
Tabla 2. Grupos de los agentes según evidencia como carcinogénico, clasificación IARC 2017 .....	28
Tabla 3. Características de población de casos de cáncer de infantil en el AMB según sexo, 2000-2015 .....	85
Tabla 4. Tasas de incidencia acumuladas para el AMB y sus municipios según sexo, 2000-2015.....	86
Tabla 5. Resultados pruebas focales localizadas para los puntos de fuentes fijas industriales del AMB, 2000-2015 .....	90
Tabla 6. Resultados de los modelos Poisson para evaluación de las funciones de distancia y dirección para los casos de CI en el AMB alrededor del aglomerado industrial A, 2000-2015 .....	92
Tabla 7. Resultados de las ventanas con diferentes parámetros de búsqueda de clústeres focal no localizado en el AMB, casos incidentes de CI 2000-2015.....	95
Tabla 8. Resultados de las ventanas con diferentes parámetros de búsqueda de clústeres focal localizado en el AMB, casos incidentes de CI 2000-2015.....	95

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Operacionalización de las variables .....	141
Anexo B. Flujograma para determinar residencia de casos de cáncer en el RPC-AMB .....	144
Anexo C. Hoja de información del estudio .....	145
Anexo D. Consentimiento informado para padres o representantes legales de niños participantes en el estudio .....	148
Anexo E. Tasas de incidencia de Cáncer Infantil para el AMB y sus municipios entre 2000-2015.....	150
Anexo F. Tasas de incidencia de cáncer infantil estandarizadas por edad-sexo para los sectores censales DANE del AMB entre 2000-2015 .....	153
Anexo G. Mapa coroplético de las tasas de incidencia crudas acumuladas de cáncer infantil en el área urbana de los municipios del AMB entre 2000-2015...	154
Anexo H. Mapa coroplético de las tasas de incidencia estandarizadas por edad-sexo de cáncer infantil en el área urbana de los municipios del AMB entre 2000-2015.....	155
Anexo I. Razón de morbilidad estandarizada bayesiana de cáncer infantil en el área urbana de los municipios del AMB entre 2000-2015. ....	156
Anexo J. Evaluación de la homocedasticidad de los residuos de deviance del modelo Poisson para el aglomerado industrial A .....	157

## GLOSARIO DE SIGLAS

- AMB:** Área Metropolitana de Bucaramanga
- CAC:** Cuenta de Alto Costo
- CDMB:** Corporación para la Defensa de la Meseta de Bucaramanga
- CI:** Cáncer infantil
- CO:** Monóxido de carbono
- COV:** Compuestos orgánicos volátiles
- DANE:** Departamento Administrativo Nacional de Estadística
- EA:** Epidemiología ambiental
- GIS:** Sistema de información geográfico
- IARC:** Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (Por sus siglas en Ingles)
- ICC-3:** Clasificación internacional de cáncer infantil. Edición 3
- INC:** Instituto Nacional de Cancerología
- LLA:** Leucemia linfoide aguda
- LMA:** Leucemia mieloide aguda
- LMCI:** Países de ingresos bajos y medios (por sus siglas en inglés)
- NO<sub>x</sub>:** Óxidos de nitrógeno
- O<sub>3</sub>:** Ozono troposférico
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- ONS:** Observatorio Nacional de Salud
- PM:** Material particulado
- POT:** Plan de ordenamiento territorial
- RI:** Rango intercuartílico
- RPC:** Registro poblacional de cáncer
- SO<sub>x</sub>:** Óxido de azufre
- SNC:** Sistema nervioso central
- TIEES:** Tasa de incidencia estandarizada por edad y sexo

## RESUMEN

**TÍTULO:** IDENTIFICACIÓN DE CLÚSTERES DE CÁNCER INFANTIL Y EXPLORACIÓN DE SU POSIBLE ASOCIACIÓN CON EXPOSICIÓN A FUENTES INDUSTRIALES DE CONTAMINACIÓN DEL AIRE EN EL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA\*

**AUTOR:** Ana María Valbuena García\*\*

**PALABRAS CLAVE:** cáncer infantil, análisis espacial, contaminación del aire, proximidad residencial

### DESCRIPCIÓN

*Introducción:* La contaminación del aire es considerado un problema que genera impacto en la morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Diferentes contaminantes del aire son considerados cancerígenos para el humano. En algunos países de Europa se ha establecido asociación con leucemia en niños. Sin embargo, en nuestra región no se ha estudiado este fenómeno, a pesar de la variabilidad espacial del contaminante del aire que puede limitar la extrapolación de los resultados a otras áreas geográficas. *Objetivo:* Determinar la presencia de clústeres de cáncer infantil (CI) en el Área Metropolitana de Bucaramanga (AMB) durante el periodo 2000-2015 y su asociación con contaminantes del aire por fuentes industriales.

*Metodología:* Estudio observacional ecológico, con uso de análisis espacial de detección de clúster. Se usaron datos secundarios del Registro Poblacional de Cáncer del Área Metropolitana de Bucaramanga (periodo 2000-2015) y del inventario de fuentes industriales de la Corporación para la Defensa de la Meseta de Bucaramanga (CDMB).

*Resultados:* La tasa de incidencia acumulada de CI en el AMB en el periodo fue de 158,12 por 100000 niños menores de 15 años. Se halló un clúster de casos incidentes de CI significativo ( $p < 0,001$ ) con la prueba focal localizada y no localizada de Kulldorff. El modelo multivariable encontró asociación con la distancia y dirección desde el aglomerado industrial A. *Conclusión:* Existe un clúster de casos de CI en el municipio de Bucaramanga alrededor de una zona industrial; sin embargo, la asociación espacial hallada no debe interpretarse como una relación causal.

---

\* Trabajo de grado

\*\* Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Departamento de Salud Pública, Maestría en Epidemiología. Directora: Laura Andrea Rodríguez Villamizar; Codirectora: Claudia Janeth Uribe Pérez.

## ABSTRACT

**TÍTULO:** IDENTIFICATION OF CHILDHOOD CANCER CLUSTERS AND EXPLORATION OF ASSOCIATION WITH EXPOSURE TO INDUSTRIAL SOURCES OF AIR POLLUTION IN BUCARAMANGA METROPOLITAN AREA\*

**AUTOR:** Ana María Valbuena García\*\*

**KEYWORDS:** cáncer infantil, análisis espacial, contaminación del aire, proximidad residencial

### DESCRIPTION

*Introduction:* Air pollution is considered a health problem with worldwide impact in morbidity and mortality. Different air pollutants are considered carcinogenic to humans. In some European countries an association have been established with childhood leukemia. Nevertheless, this phenomenon has not been addressed in our region, despite the spatial variability that may limit the extrapolation to other geographical areas.

*Objective:* To determine the presence of spatial clusters of childhood cancer in Bucaramanga Metropolitan Area during the period 2000-2015 and to explore the association with air pollution by industrial sources.

*Methodology:* Observational ecological study with use of spatial analysis of cluster detection. Secondary data available in the Population-based Cancer Registry of Bucaramanga Metropolitan Area (2000-2015) and the inventory of industrial sources of the Corporation for the Defense of the plateau of Bucaramanga were used. *Results:* The overall incidence rate of childhood cancer in the study period was 158.12 per 100,000 children under 15 years of age. A cluster of incident cases of significant childhood cancer ( $p < 0.001$ ) was found with the localized and non-localized Kulldorff focal test. The multivariate model found association with the distance and direction from the industrial agglomerate A. *Conclusion:* There is a cluster of childhood cancer cases in the municipality of Bucaramanga around an industrial zone; however, the spatial association found should not be interpreted as a causal relationship.

---

\* Trabajo de grado

\*\* Health Faculty. School of Medicine. Public Health Department. Master in Epidemiology. Director: Laura Andrea Rodríguez Villamizar; Codirector: Claudia Janeth Uribe Pérez.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer infantil (CI), entendido como el diagnosticado en menores de 15 años, es considerado un grupo de enfermedades raras; sin embargo, en el mundo cada dos minutos se diagnóstica un nuevo caso de CI y al año cerca de 215000 cánceres son reportados en menores de 15 años(1) y es la primera causa de muerte no accidental en este grupo de edad, por lo cual, es considerado un problema importante de salud en la infancia (2). La Agencia Internacional para la investigación en Cáncer (IARC) espera que el número anual de casos de cáncer entre los niños aumente un 7%(2). La proporción de cánceres que ocurren en niños es más alta en países con ingresos bajos a medianos; se estima que el 84% de todos los casos de CI del mundo ocurren en estas regiones (3). En Colombia durante el 2014, la cuenta de alto costo publicó el primer informe de CI donde reportó una prevalencia de 274 casos por un millón de habitantes en menores de 18 años y la incidencia fue de 54 por un millón de habitantes (4). En el Área Metropolitana de Bucaramanga se cuenta con el Registro Poblacional de cáncer de alta calidad validado por la IARC el cual para el periodo 2000 a 2010 reportó 406 casos de cáncer en menores de 15 años y un riesgo anual de 148,4 casos por millón (5). Los tres tipos de CI más comunes son las leucemias, los tumores del sistema nervioso central (SNC) y los tumores embrionarios (2). La etiología del CI sigue siendo pobremente conocida; algunos autores sostienen que los factores ambientales pueden ser responsables de hasta un 85-96% de todos los cánceres presentes durante la infancia (6) (7) (8) (9). En los últimos años las investigaciones en Inglaterra, España y Estados Unidos han encontrado asociación entre el cáncer infantil, especialmente la leucemia y los tumores del SNC y la contaminación del aire (10) (11) (12).

La contaminación ambiental y particularmente la contaminación del aire es considerada un riesgo para la salud humana, que se extiende a lo largo de todas las regiones del mundo. Son numerosas las fuentes que originan la contaminación del aire extra domiciliario, siendo la antropogénica la que más impacto causa. Las

mezclas de contaminantes varía ampliamente en el espacio y el tiempo, reflejando la heterogeneidad en sus fuentes, la influencia del clima, las transformaciones atmosféricas y otros factores (13).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) durante 2016, afirmó que el 92% de la población mundial vive en sitios donde los niveles de calidad del aire son deficientes y estimo que anualmente hay 3 millones de muertes que están relacionadas con la exposición a la contaminación de aire extra domiciliario; y de estas, cerca del 90% se producen en países de ingresos bajos y medianos (14).

En 2013, la IARC encontró que hay evidencia suficiente en humanos y en animales de experimentación para la carcinogenicidad de la contaminación del aire exterior en general y del material particulado fino ( $PM_{2,5}$ ) del aire exterior. Por ello, la variabilidad de la contaminación del aire exterior en el espacio y en el tiempo se debe tener en cuenta para determinar hasta qué punto se puede generalizar los resultados generados en diferentes momento del tiempo y/o áreas geográficas (13).

En los últimos años, la metodología que predomina para estudiar la asociación entre CI y contaminación del aire son los estudio de casos y controles y los ecológicos con técnicas análisis espacio-temporales (13). No obstante, en la región de las Américas no se ha explorado este fenómeno teniendo en cuenta las condiciones del aire dadas por las fuentes industriales de la región.

En consecuencia, el presente proyecto de investigación busca desde un abordaje geográfico aportar a la generación de conocimiento a nivel local que permita conocer si hay agrupaciones anormales de casos de CI y si se relacionan con contaminación emitida por fuentes industriales; apoyado en la calidad y la importancia de los datos con los que cuenta el RPC-AMB.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es una enfermedad distribuida en todo el mundo, que constituye una de las primeras causas de mortalidad en países desarrollados como en países vía de desarrollo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el 2012 se estimó que existían 14,1 millones de casos nuevos de cáncer diagnosticados en el mundo (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) y que ocurrieron 8,2 millones de muertes por esta causa (2). A partir de 2025, se espera que la carga de enfermedad por cáncer aumente, especialmente en los países de ingresos bajos y medios (LMIC, por sus siglas en ingles), con una estimación de más de 20 millones de casos nuevos de cáncer por año (15). En Colombia se estima que para 2030 se tendrán aproximadamente 125000 casos nuevos de cáncer y 76000 muertes por año, lo cual constituye el doble de la carga de enfermedad reportada para el país en 2011 (16).

El cáncer infantil (CI) representa menos del 4% del total de casos de cáncer en la población (2), pero el 84% de todos los casos en el mundo se presentan en países de bajos y medianos ingresos (3). En Colombia, uno de cada 3600 niños tiene cáncer, de los cuales las leucemias, los tumores del sistema nervioso central y los linfomas representan más de la mitad de todos los casos (4).

El CI es una enfermedad compleja y multifactorial en la que hasta ahora se sabe que interaccionan factores genéticos, agentes infecciosos y exposiciones ambientales (17)(18). Dentro de los factores asociados al cáncer infantil está la exposición a sustancias cancerígenas que se encuentran en el aire exterior, por lo cual en los últimos años se han llevado a cabo estudios en Europa y Norteamérica usando datos poblacionales y análisis espacio-temporales donde se ha soportado la relación entre algunos tipos de CI y contaminantes atmosféricos, específicamente contaminación por emisiones de fuentes industriales (19).

No obstante, en los países con ingresos medios o bajos, los cuales tienen las incidencias más altas de CI, no se han llevado a cabo este tipo de investigaciones. Teniendo en cuenta que el ambiente no es el mismo en todo el mundo y que los contaminantes del aire presentes difieren sustancialmente entre las regiones, es probable que sus efectos sobre la salud sean también heterogéneos y por tanto es importante conocer los efectos de exposiciones locales (13). En Colombia, el cáncer infantil es un evento de interés en salud pública y las leucemias agudas pediátricas son un evento de vigilancia obligatoria con tendencia creciente (20)(4). Sin embargo, existe poca información relacionada con sus patrones geográficos específicos y escasa investigación relacionada con posibles factores ambientales relacionados con su desarrollo.

## **2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existen clústeres de casos incidentes de cáncer infantil del AMB durante el periodo comprendido entre los años 2000 y 2015 ?; y de existir, ¿existe una asociación entre la ubicación geográfica de los casos de cáncer infantil y la contaminación del aire extradomiciliario por fuentes industriales?

### **2.1 HIPÓTESIS**

Hipótesis de investigación: Existe un número mayor al esperado de casos incidentes de cáncer infantil en el AMB alrededor de las localizaciones geográficas donde hay fuentes industriales que generan emisiones de contaminantes atmosféricos.

### **3. MARCO TEORICO**

#### **3.1 GENERALIDADES DEL CÁNCER**

El cáncer es un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la proliferación anormal de un tejido, en la que las células se dividen sin control o no mueren cuando deberían hacerlo teniendo como consecuencia la invasión tumoral (21).

La OMS creó en Francia la IARC con sede en la ciudad de Lyon. Esta entidad apoya, genera y divulga investigaciones que permiten conocer las causas y los mecanismos de carcinogénesis; además, realiza estimaciones confiables de la carga de enfermedad por cáncer que son pilares en materia de información y toma de decisiones sobre el cáncer (22).

La IARC promueve y respalda la creación de registros poblacionales de cáncer (RPC) en todo el mundo, puesto que son herramientas vitales para entender la situación local y de esta forma aportar datos, adecuados e imparciales, sobre la carga del cáncer a los responsables de las políticas de salud pública en las comunidades. Estos datos permiten desarrollar la planificación de los programas de control del cáncer y la evaluación de su impacto en cada uno de los países del mundo (22). Sin embargo, la información disponible sobre cáncer es diferente en cada región del mundo, variando tanto en cobertura como en calidad (2). En Países de África, Asia y América del sur, la cobertura de los registros que poseen datos de alta calidad, se mantiene por debajo del 10%(22).

En consecuencia, la mayoría de los datos que se usan en la investigación del cáncer son estimaciones producto de los esfuerzos de los RPC y la IARC en consolidar información de alta calidad para todas las regiones del mundo. En el 2001 se desarrolló el proyecto GLOBOCAN, con el objetivo de proporcionar las estimaciones de incidencia y mortalidad de los principales tipos de cáncer para todos los países

del mundo; este proyecto cuenta con la evaluación más actualizada de la distribución del cáncer en todo el mundo en 2012 y sus datos permiten hacer proyecciones de estas cifras a futuro (2).

En Colombia, se encuentran estadísticas del cáncer de cuatro fuentes diferentes: El Instituto Nacional de Cancerología (INC), el Observatorio Nacional de Salud (ONS), la Cuenta de Alto Costo (CAC) y los RPC (23). Actualmente, existen cuatro registros de cáncer de base poblacional (RPC) en Colombia que son reconocidos internacionalmente por la IARC y suministran información de incidencia de alta calidad en las ciudades de Bucaramanga, Cali, Manizales y Pasto. Estos RPCs recolectan y clasifican la información de todos los casos nuevos de cáncer de residentes permanentes en las ciudades correspondientes para elaborar estadísticas válidas acerca de la incidencia de cáncer, sus patrones, tendencias y supervivencia (23). El RPC-AMB cubre un área geográfica de 1479 Km<sup>2</sup>, tiene información validada desde el 2000 al 2012, es reconocido por la IARC desde el 2004 y sus datos fueron incluidos en su publicación *Cancer Incidence in Five Continents (Volumen X)* (24).

### **3.2 CÁNCER INFANTIL**

La definición de infancia en la mayoría de los estudios de CI contempla niños y niñas hasta los 14 años de edad inclusive, siendo éste un corte arbitrario. Pero, esta distinción se hace necesaria puesto que el CI es un grupo de enfermedades diferentes al cáncer en los adultos. El fundamento para esta consideración es que los sitios de ocurrencia, la histología y el comportamiento clínico del cáncer es distinto entre los niños y los adultos (25).

El CI es considerada una enfermedad poco frecuente; sin embargo, en el mundo cada dos minutos es diagnosticado un niño con cáncer (1), y representa la primera causa de muerte no accidental en niños y adolescentes(26). Mientras que la

mortalidad infantil debida a enfermedades infecciosas se ha reducido considerablemente en todo el mundo, las muertes por CI están aumentando(3) (27). En los países desarrollados y en vías de desarrollo una proporción creciente de la mortalidad infantil es debido a las enfermedades no transmisibles, especialmente el CI (27).

Durante el día mundial del CI en 2016, la IARC difundió estimaciones que revelan que la ocurrencia global del cáncer en la niñez es mayor que la evaluada previamente (28); a su vez, que el número de casos de CI ha venido en ascenso en los últimos 40 años. En todo el mundo, aproximadamente 215000 cánceres se diagnostican al año en los menores de 15 años (28). En América Latina y el Caribe, se diagnostican anualmente 17500 nuevos casos y se registran más de 8.000 muertes por estas enfermedades; se estima que el 84% de todos los casos de CI del mundo ocurren en LMCI, donde se encuentra el 90% de la población infantil (3). Alrededor del mundo, los tres tipos de cáncer más comunes en los menores de 15 años son: en primer lugar, las neoplasias hematológicas malignas, siendo la leucemia linfoblástica aguda la más diagnosticada; excepto en África subsahariana, donde los niños son más propensos a desarrollar otros tumores debidos a exposiciones infecciosas como el linfoma de Burkitt y el sarcoma de Kaposi. En segundo lugar, los tumores del sistema nervioso central, siendo el Astrocitoma el más común de este grupo. En tercer lugar están los tumores embrionarios propios de la infancia, como el neuroblastoma, el retinoblastoma, el tumor de Wilms y el hepatoblastoma (2).

En los próximos meses se espera la publicación del tercer volumen del proyecto de incidencia internacional de CI de la IARC, donde se podrá encontrar un resumen de datos mundiales sobre CI sustentado en una cooperación de más de 300 registros poblacionales de cáncer de 82 países. Actualmente, se encuentran disponibles las tablas del proyecto mencionado donde se informa, entre otros, el número de casos de CI, así como tasa de incidencia por millón persona-año. En Colombia los datos

se obtuvieron con la integración de los 4 RPC que brindan información a la IARC (29).

Las tablas publicadas reportan que el número de casos de CI en Colombia entre 1992 a 2013 fue de 2437, distribuidos: 67,8% en Cali, 20,5% Bucaramanga, 7,7% en Pasto y el 4% en Manizales; con el 54% de casos de sexo masculino. La tasa de incidencia ajustada por edad, para todos los tipos de cáncer, para el grupo etario de 0 a 14 años fue de 149,6 por millón y para la Leucemia de 58,4 por millón (29). Sin embargo, cabe recordar que son datos obtenidos solamente de cuatro ciudades del país, aunque se presenten como un estimado de país.

En Colombia, como se expuso previamente, no hay cifras exactas de la incidencia de CI puesto que el 90% de las regiones del país no cuentan con registros de cáncer, lo que limita la conformación de estadísticas nacionales veraces (Tabla 1). La cuenta de alto costo en el año 2015 reportó la prevalencia de CI para 2014, que fue de 274 casos por un millón de habitantes en menores de 18 años. Los departamentos más afectados por CI fueron: Antioquia, Santander, Caldas, Risaralda, Quindío, Bogotá D.C., Meta y Huila, con prevalencias de 322 a 445 por un millón de habitantes menores de 18 años. Se reportó que para 2014 vivían en Colombia 4715 niños afectados por todos los tipos de cáncer, de los cuales 3653 eran menores de 15 años (4).

Tabla 1. Últimos reportes publicados con estadísticas de CI, Colombia

Entidad	Periodo	Publicación	Cifras CI	Cifras Leucemia
<b>IARC</b> (29)	1992- 2013	<i>International Incidence of Childhood Cancer Volume III. 2017</i>	Tasa de incidencia de todos los CI: 149,6 por millón de personas-año	Tasa de incidencia de Leucemia: 58,4 por millón de personas-año
<b>INC</b> (30)	2007- 2011	<i>Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011</i>	Niños: Incidencia estimada anual, todos los CI: 40 casos. Tasa específica de incidencia: 144 por millón de habitantes.	Niños: Incidencia estimada anual, leucemias: 15 casos. Tasa específica de incidencia 54 por millón de habitantes
			Niñas: Incidencia estimada anual, todos los CI: 27 casos. Tasa específica de incidencia: 107 por millón de habitantes	Niñas: Incidencia estimada anual, leucemias: 15 casos. tasa específica de incidencia 57 por millón habitantes
<b>CAC</b> (31)	2014	<i>Situación del Cáncer en Colombia 2015. Capítulo 3, Generalidades del Cáncer pediátrico</i>	Incidencia: 54 casos nuevos por millón de Habitantes*	Incidencia LLA: 13 casos nuevos por millón de habitantes*
<b>ONS</b> (16)	2010- 2014	<i>Carga de enfermedad por Enfermedades Crónicas No Transmisibles y Discapacidad en Colombia.</i>	No hay datos menores de 15 años	No hay datos menores de 15 años

\* Incluye menores de 18 años

A su vez, la CAC reportó que en Colombia la incidencia de CI fue de 54 por un millón de habitantes menores de 18 años en 2014. Los departamentos con mayor incidencia en el periodo 2015 fueron Atlántico, Antioquia, Caldas, Bogotá D.C., Quindío, Meta, Huila, Nariño, Caquetá, con tasas entre 53 y 112 casos por un millón de habitantes en menores de 18 años. Las neoplasias más comunes en la población infantil en Colombia son similares a las expuestas a nivel mundial; en primer lugar

las leucemias, seguido por tumores malignos del sistema nervioso central y en tercer lugar el linfoma no Hodking (4).

El RPC de Cali ha documentado un aumento de 0,9% en la variación porcentual anual de la incidencia de CI global medida desde 1977 al 2011 (32). Este RPC cuenta con más de 50 años de actividad; en 2013 reportó que durante el periodo de 1977 a 2011 se registraron 2311 casos incidentes de CI y de estos el 40% fueron diagnosticados en niños menores de 5 años. Para las leucemias y los tumores del SNC la tendencia en el tiempo fue creciente (32).

En lo que refiere al AMB, El RPC durante el periodo 2003 a 2007 el CI representó el 2,4% de la carga total de cáncer, se validaron 207 casos de cáncer en menores de 15 años (tasa de 140.2 casos por millón), de los cuales el 58% eran de sexo masculino y en promedio se diagnosticaron 41 casos nuevos cada año. Las leucemias fueron el tipo de neoplasia maligna más común para ambos sexos, seguido de los tumores del SNC y Linfomas(5).

Parte del aumento en la incidencia de CI puede justificarse por avances en técnicas de imagen o cambio de clasificación de los tumores, específicamente los tumores cerebrales. Sin embargo, recientemente se concluyó que esta tendencia al aumento del número de casos no puede explicarse exclusivamente por la introducción de mejores técnicas de diagnóstico, además que desde la genética no se puede explicar este cambio rápido (33).

**3.2.1 Leucemias.** Pinkerton (2004) define las leucemias como: “un grupo heterogéneo de neoplasias malignas caracterizadas por la acumulación de linfocitos inmaduros y fagocitos en la médula ósea y la sangre; originado por un desorden clonal del tejido hematopoyético, caracterizado porque las células madre hematopoyéticas se transforman exhibiendo patrones de diferenciación aberrantes con capacidad aumentada de auto-renovación y, en última instancia, inhiben el

crecimiento de precursores linfoides, eritroides, granulocíticos y megacariocíticos normales en la médula ósea mediante mecanismos directos e indirectos” (Pag.83) (34).

Como se expuso anteriormente, a nivel nacional, regional y mundial la leucemia es la forma más común de CI (2) (4)(5). Se han descrito múltiples variedades, de las cuales las más representativas son la leucemia linfoblástica aguda (LLA), que representa aproximadamente el 80% de todas las leucemias infantiles y la leucemia mieloblástica aguda (LMA) representa alrededor del 15%. Los otros tipos de forma crónica y mielodisplástica sólo constituyen un 5% del total de todas las leucemias (34).

Las tasas de incidencia de Leucemia en niños son variables a nivel global, varios informes demuestran que la variación geográfica en estas tasas se asocia con medidas de mezcla de población, indicadores de factores socioeconómicos, etnia y tendencias de tiempo, entre otras variables (35). La IARC reportó en el 2014 una tasa de incidencia global aproximada de 50 por millón en menores de 15 años (2). En Colombia el informe de la situación del cáncer del 2015 de la CAC reportó que la neoplasia más frecuente en niños y niñas, menores de 18 años, fue Leucemia Linfocítica Aguda, con un total de 1403 casos (4), la prevalencia fue de 81 casos por un millón de habitantes y la incidencia fue de 14 casos nuevos por un millón de habitantes en 2014 para menores de 18 años (36). En el AMB, el RCP registró 210 casos de leucemia, en menores de 15 años entre el 2000 y 2012, de los cuales el 58,57% se presentaron en el sexo masculino, 37,62% se diagnosticaron entre el primer y cuarto año de vida y el subtipo más común fueron las leucemias linfocíticas representando el 60,47% de todos los casos de leucemia (29).

### 3.3 FACTORES ASOCIADOS CON EL CÁNCER INFANTIL

No se considera el cáncer como una enfermedad de causa única, sino como una patología de origen multifactorial que se desarrolla posterior al período de latencia. En general, se considera que el cáncer es el resultado de la compleja interacción de dos determinantes, el genético o endógeno, y el ambiental o exógeno (37). Algunos autores sostienen que los factores ambientales pueden ser responsables de hasta un 85-96% de todos los cánceres presentes durante la infancia, esta proporción varía con respecto al tipo de cáncer (6) (7) (8) (9).

La IARC realiza periódicamente la evaluación de los riesgos carcinogénicos para los humanos revisando los estudios epidemiológicos y la evidencia experimental conexas a la exposición concreta de agentes y mezclas químicas, físicas y biológicas (38). Uno de los resultados de esta revisión es la clasificación de los agentes de exposición dentro de categorías según la evidencia disponible, y los clasifican como se expone en la tabla 2.

Tabla 2. Grupos de los agentes según evidencia como carcinogénico, clasificación IARC 2017

<b>Grupo</b>	<b>Definición</b>	<b>No. Agentes</b>
1	Carcinogénico para los humanos	119
2A	Probable carcinogénico	81
2B	Posiblemente carcinogénico	292
3	No clasificado como carcinogénico	505
4	Probable no es carcinogénico	1

Fuente: IARC (Abril 2017)

Se ha observado que la incidencia del CI varía según la edad, el sexo, ubicación geográfica y la etnia, entre otros; esta heterogeneidad ha impulsado a que las causas del CI se hayan estudiado durante los últimos años. Aun así, el conocimiento referente a la etiología del CI es limitada; sin embargo, son varios los factores que

se han asociado al CI y que siguen siendo objeto de estudio por la comunidad científica (37), como los que se describen a continuación:

**3.3.1 Factores endógenos.** Demográficos: Antes de los 5 años se diagnostican más del 50% de los CI, generalmente son tumores de tipo embrionario, leucemias o tumores cerebrales. Los tumores de los tejidos de sostén (huesos, partes blandas), los linfomas y los tumores del cerebro se presenta con mayor frecuencia después de los 10 años de edad (39). En lo relacionado con algunas particularidades étnicas se evidencia una alta incidencia del linfoma de Burkitt en África del Este, y una incidencia más alta de neuroblastomas y nefroblastomas en Europa del Oeste y en Estados Unidos (2).

Genéticos: La prevalencia general de malformaciones en niños es de 2,5%, pero se ha reportado que aquellos con diagnóstico de CI la prevalencia de malformaciones puede llegar a un 10% (40) . Por otro lado, se estima que los síndromes hereditarios causados por mutaciones del ADN causan entre un 5 a 10% de los casos de CI(9). Se han identificado algunos síndromes congénitos que se asocian con mayor frecuencia al desarrollo de CI; aunque estos síndromes tienen baja incidencia, cabe resaltar el síndrome de Down ya que la leucemia es 15 veces más frecuente en los niños con esta trisomía, en comparación con la población general (37) .

**3.3.2 Factores exógenos.** Perinatales: Un análisis unificados de varios estudios de RPCs encontró tendencias lineales positivas por cada 5 años de incremento en la edad materna en relación con los cánceres infantiles en general (41).

El riesgo de LMA incrementa con el bajo y alto peso al nacer (42), entre tanto el riesgo de hepatoblastoma es inversamente relacionado con el peso al nacer y la frecuencia es marcadamente elevada entre los niños más pequeños. Las razones detrás de la asociación entre mayor peso al nacer y el CI no se han comprende en detalle; pero, puede incluir la exposición a la hormona de crecimiento prenatal, la

genética implícita del peso al nacer y el mayor número de células en riesgo de transformación carcinogénica (37).

Hay un gran número de investigaciones alrededor de la exposición a diferentes agentes durante el periodo prenatal, dentro de las que se destacan: La exposición ocupacional de los padres, especialmente el de la madre (43); tratamientos de fertilidad (44); exposición a pesticidas (45), radiación ionizante (17) y recientemente la exposición en el primer trimestre a la contaminación del aire y mayor riesgo de astrocitoma y leucemia linfocítica aguda (18)(46).

Infecciosos: Las infecciones pueden conducir a la carcinogénesis a través de diversos mecanismos, y muy posiblemente actúan en adición de factores genéticos y ambientales. Uno de los principales agentes de la asociación infecciosa propuesta con la leucemia infantil es un grupo de herpes virus humanos, especialmente el virus de Epstein-Barr (EBV) y el herpesvirus humano 6 (HHV-6). Particularmente, se han evidenciado asociaciones del EBV con leucemia infantil, principalmente LLA, Linfoma de Hodgkin y Linfoma de Burkitt y del HHV-6 con la leucemia en niños (47).

Pesticidas y solventes: Los pesticidas pueden contaminar el ambiente a través de la dispersión del aire, el rociamiento, la contaminación del agua y la derivación de la aplicación de estos; y son los niños quienes pueden estar más expuestos a pesticidas que los adultos debido a sus hábitos alimenticios y su proximidad al suelo (8). Los niños pueden exponerse indirectamente a disolventes orgánicos a través de sus padres por la ocupación, ya que los padres pueden traer residuos de disolventes en la ropa de trabajo y zapatos (8).

En la mayoría de los estudios informan un aumento de la probabilidad de leucemia y cáncer de cerebro por la exposición a los subproductos de la combustión, como las dioxinas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos. La magnitud del impacto varía según estudio y el tipo de cáncer; en los niños con leucemia se ha encontrado

que tienen entre 2 y 7 veces más probabilidades de haber estado expuestos a estas sustancias en comparación con los niños sanos (8).

**Radiación:** La IARC clasifica la radiación ionizante como cancerígeno del grupo 1. Los efectos de la exposición aguda a dosis moderadas o altas (> 100 mSv) de radiación ionizante sobre el riesgo de leucemia y tumores del sistema nervioso central se han demostrado claramente (48). Ejemplo de ello son los sobrevivientes japoneses a las bombas atómicas: entre los niños japoneses que sobrevivieron al bombardeo, la leucemia alcanzó un pico de 6 a 8 años después de la exposición y disminuyó a partir de entonces (49).

En contraste, la evidencia aun no es concluyente con respecto a la exposición a radiación no ionizante y CI. La asociación entre la proximidad a la radiación electromagnética de extremadamente baja frecuencia, como la radiación de líneas eléctricas y la leucemia en niños, han sido investigadas por varios años; diferentes organizaciones internacionales han llegado a la conclusión de que la asociación entre la exposición a campos electromagnéticos de extremadamente baja frecuencia y el CI sigue siendo débil (33).

**Contaminación ambiental:** Varios estudios sugieren que contaminantes ambientales pueden desempeñar un papel en el desarrollo de cánceres infantiles (33). Desde los años 50 se ha reportado que las personas que cambian de país de residencia desarrollan los tipos de cáncer más frecuentes de esos países, y no de los de su país de origen. Esto ha sustentado que la causa de la mayoría de los cánceres se asocian con exposiciones ambientales, más que de los factores genéticos hereditarios (50). También los estudios con gemelos han puesto de manifiesto la importancia de los factores ambientales, dado que han mostrado que los factores genéticos hereditarios en ausencia de una exposición ambiental hacen una contribución relativamente menor a la causalidad del cáncer (51). Se sabe que el tipo de mezcla contaminante (combinación de diferentes contaminantes del aire en

diferentes proporciones), así como los niveles (concentraciones) de los diversos contaminantes, también pueden variar espacialmente muy relacionadas con las variaciones de tráfico vehicular y con la presencia de fuentes industriales (19).

La contaminación del aire y su relación con el CI ha sido estudiada en Inglaterra, Estados Unidos, Canadá y España principalmente. En nuestra región no hay literatura relacionada con el tema, pero se hace relevante ya que hay evidencia del incremento paulatino del CI y de que las concentraciones de contaminantes atmosféricos en diferentes ciudades colombianas superan los límites nacionales e internacionales con una variación geográfica marcada(52).

### **3.4 EXPOSICIÓN AMBIENTAL**

El ambiente se define como la totalidad del mundo físico (componentes sólidos, líquidos y gaseosos), que es externo y rodea a cada individuo; dentro de este concepto están incluidas las entidades vivientes, los demás seres o grupos humanos y sus interrelaciones (53). Puede ser dividido en factores físicos dentro de los cuales está el ruido, la radiación ionizante y no ionizante; factores biológicos, como alérgenos o microorganismos infecciosos; factores químicos, tales como pesticidas, contaminantes del aire; y factores culturales o cualquier agente que pueda influir en el estado de salud de la población (54).

La Agencia para las Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR-1994) ha desarrollado una definición de exposición ambiental como "un evento que ocurre cuando hay contacto en un límite entre un ser humano y el ambiente con un contaminante de una concentración específica y durante un intervalo de tiempo, las unidades de exposición son la concentración multiplicada a tiempo." (55)

En los últimos 50 años, el ambiente al que se exponen los niños ha cambiado drásticamente (17). En el 2008, el Panel de Cáncer del presidente de los Estados Unidos señaló, "la verdadera carga del cáncer inducido por el ambiente ha sido

subestimada. Con casi 10000 productos químicos en el mercado en los Estados Unidos, muchos de los cuales son utilizados por millones de estadounidenses en su vida cotidiana y son poco estudiados y en gran parte no regulados, la exposición a potenciales carcinógenos ambientales es generalizada" (56). Los niños están en mayor riesgo de peligros ambientales debido a su tamaño corporal, órganos inmaduros, tasa metabólica, el comportamiento, la curiosidad natural y la falta de conocimiento (57).

El aire es uno de los recursos que más ha sido modificado y contaminado especialmente por la actividad del hombre y se considera que dicha contaminación está en un punto de crisis en muchas ciudades importantes; se estima que más de mil millones de residentes de zonas urbanas respiran aire contaminado (57). Esta transformación cobra gran relevancia ya que la calidad el aire en el hogar, las escuelas, los espacios públicos y los lugares donde las personas pasan la mayor parte del día es determinante en la salud y bienestar de los niños (58).

La evidencia científica acumulada en estudios en humanos y animales es sólida y consistente para confirmar una asociación causal entre el cáncer y la contaminación del aire y el reconocimiento de algunos mecanismos de carcinogénesis. La IARC publicó una monografía en 2016 donde expone que existen pruebas suficientes de la carcinogenicidad de la contaminación del aire exterior en seres humanos y en animales de experimentación (13). Sin embargo, teniendo en cuenta la alta variabilidad de la contaminación del aire en el espacio y en el tiempo, la IARC recomienda ser prudente al generalizar cualquier clasificación del riesgo de cáncer de la contaminación del aire exterior (13). Esta consideración exhibe la necesidad de estudios y análisis regionales para dilucidar el comportamiento de esta asociación a nivel local. A su vez, plantea nuevos interrogantes con diferentes tipos de cáncer, donde la asociación ha sido poco estudiada o requiere de mayor solidez, como es el caso del Cl.

**3.4.1 Contaminación del aire extradomiciliario.** La contaminación del aire es la presencia en el aire de una o más sustancias en una concentración o durante una duración superior a sus niveles naturales, con la posibilidad de producir un efecto adverso (59). Los contaminantes del aire pueden ser primarios o secundarios. Los primarios son aquellos emitidos directamente en la atmósfera por una fuente de emisión. Los secundarios son los compuestos resultantes de reacciones en la atmósfera (13).

En la escala global, se emiten a la atmósfera grandes cantidades de partículas y gases potencialmente nocivos que afectan la salud humana y el ambiente (60). Las emisiones pueden considerarse como biogénicas y antropogénicas. Las primeras, son las emisiones producidas por la naturaleza (emisiones volcánicas, incendios forestales, erosión). La segunda, son las relacionadas con las actividades del hombre y se pueden dividir en emisiones de fuentes fijas y emisiones provenientes de fuentes móviles (61).

A pesar de que la contaminación del aire no es un fenómeno nuevo, si es cierto que ha aumentado en el último siglo y que son las actividades antropogénicas las que han llevado a un aumento en muchos contaminantes del aire a niveles que tienen impactos adversos en la salud humana. Por ejemplo, gracias a la dinámica de crecimiento demográfico se generan nuevas actividades económicas que usualmente están ligadas a un incremento en los procesos industriales, mayores tasas de motorización, aumento del consumo de combustible y por ende la generación de mayores emisiones de contaminantes del aire (62).

Con respecto a las concentraciones de contaminantes del aire en un punto determinado, se debe tener presente que dependen de la tasa de emisión a la atmósfera, su dispersión y eliminación. La velocidad de dispersión de los compuestos del aire, depende estrechamente de factores meteorológicos, tales

como dirección y velocidad del viento, turbulencia y estabilidad atmosférica; además de otros factores físicos como la humedad relativa, temperatura y presión (61).

Diariamente las personas realizan miles de respiraciones donde el pulmón recibe dosis significativas de muchos contaminantes del aire. Alrededor del mundo, la gente pasa tiempo en muchos tipos diferentes microambientes como sus hogares, lugares de trabajo, lugares públicos, otros ambientes interiores, transporte y al aire libre. En todos estos microambientes existen fuentes que emiten carcinógenos transportados por el aire que pueden detectarse fácilmente en el aire interior y exterior (19).

En muchos lugares del mundo se han realizado grandes esfuerzos en materia de investigación para entender los efectos de la contaminación del aire sobre la salud y los resultados han llevado a reconocer que este es un problema de salud que nos afecta globalmente (63). Todas las personas y a cualquier edad pueden verse afectadas por la contaminación del aire, pero hay grupos más vulnerables que otros; por ejemplo, existe mayor vulnerabilidad en ciertos periodos del desarrollo como en la infancia (63).

La exposición a contaminantes ambientales durante etapas críticas de susceptibilidad en la vida intrauterina y durante los primeros años de vida se relacionan con el desarrollo de ciertas enfermedades a lo largo de la vida. Se han publicado estudios en niños, donde se encontraron biomarcadores de daño genético con relación a exposiciones ambientales, lo que sustenta que existe una mayor susceptibilidad durante etapas críticas del desarrollo. La vulnerabilidad en los primeros años de vida, se ha explicado por presentar un aumento de la proliferación celular, altas tasas de absorción de productos químicos, ineficiencia del hígado para metabolizar toxinas, inmadurez del sistema inmune y de los mecanismos de reparación del ADN (64).

Con respecto al aire, se sabe que los niños respiran aire a una velocidad más rápida y consumen más alimentos y agua por kilo de peso corporal en comparación con los adultos, lo que resulta en un mayor contacto con sustancias tóxicas (8). Además, los niños pasan mayor tiempo al aire libre que los adultos, lo que incrementa el tiempo en el que están expuestos a la contaminación del aire (63). Otro aspecto importante es que son los niños quienes realizan mayor actividad física, lo que aumenta el número de respiraciones, incrementando la cantidad de contaminantes que llegan al pulmón (63).

En América Latina este es un motivo de preocupación para la salud pública, especialmente en lo concerniente al aire exterior, debido al desarrollo urbano y la creciente industrialización. Además de los procesos industriales a menudo concentrados en las ciudades, la emisión de vehículos y la combustión de fuentes industriales son las principales fuentes de contaminación del aire (62); y en muchas ocasiones las emisiones atmosféricas y la contaminación supera niveles permisibles en muchas de las áreas urbanas y la creciente tendencia regional a la urbanización expone cada vez a un mayor número de habitantes a diferentes contaminantes (13).

**3.4.1.1 Contaminantes criterio.** La Agencia de protección ambiental (EPA, por sus siglas en inglés) regula seis contaminantes del aire; cuatro de ellos son gases: el ozono troposférico (O<sub>3</sub>), el monóxido de carbono (CO), óxido de azufre (SO<sub>x</sub>), óxidos de nitrógeno (NO<sub>x</sub>); y dos son particulados: Material Particulado y plomo. Para cada uno establece criterios de los niveles permisibles y concentraciones máximas durante un período definido, estos valores límite son trazados con el fin de disminuir los riesgos o proteger de los efectos adversos para la salud y el ambiente (65).

- **Material particulado.** También llamado contaminación de partículas o PM (siglas en inglés) es una mezcla compleja de partículas muy pequeñas y aerosoles compuestos por sólidos, polvo y gotas líquidas de composición muy

variada, incluyendo óxidos, sulfatos, nitratos, químicos orgánicos. Dichas partículas además producen reacciones químicas en el aire (60).

El PM es el principal contaminante de la quema de combustibles fósiles. En las áreas urbanas, el PM primario consiste principalmente del carbón que emiten los carros, camiones y equipo pesado, y el material de los caminos sin asfaltar y de las operaciones de molienda de piedras, de construcción y de la metalurgia (62).

El PM se puede clasificar según su diámetro aerodinámico equivalente (AED). La clasificación subdivide las partículas en fracciones de AED: PM<sub>10</sub> (gruesas de AED < 10 micras), PM<sub>2,5</sub> (finas de AED < 2,5 micras) y PM<sub>0,1</sub> (ultrafinas de AED < 0,1 micras). El tamaño de las partículas es inversamente proporcional a su capacidad de penetrar las vías aéreas. Las partículas con un diámetro mayor de 10 micras tienen una semivida de suspensión pequeña y se filtran en la vía aérea superior, mientras que las partículas PM<sub>2,5</sub> y menores pueden llegar directamente a los alvéolos y de allí al torrente sanguíneo (66). El tamaño de las partículas atmosféricas puede estar relacionado con sus fuentes, debido a los procesos físicos que forman las partículas atmosféricas y los procesos atmosféricos que controlan el destino y la evolución de las distribuciones de tamaño de partículas en la atmósfera (13).

Durante las últimas décadas, numerosos estudios epidemiológicos han documentado una asociación consistente entre la exposición a largo plazo al PM<sub>2,5</sub> y el aumento del riesgo de mortalidad en todo el mundo. En el año 2016 la IARC incluyó el PM dentro del grupo 1 de cancerígenos para los humanos (13).

- **Monóxido de carbono (CO).** La formación de CO se debe a una combustión incompleta que se da en parte a la inadecuada mezcla del aire de combustión y del combustible de combustión. Las fuentes predominantes de concentraciones al aire libre de CO en las áreas urbanas son el transporte por carretera (motores

a gasolina o diesel), los motores todoterreno y la actividad de quema de biomasa (13).

- **Dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>).** Se forma como subproducto en los procesos de combustión a altas temperaturas, como en los vehículos de motor y plantas eléctricas. Es un contaminante frecuente en zonas urbanas, con concentraciones ambientales variables en el aire. Los estudios experimentales realizados con animales y con personas indican que el NO<sub>2</sub>, en concentraciones de corta duración superiores a 200 µg/m<sup>3</sup>, es un gas tóxico con efectos adversos sobre la salud (58).
- **Dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>).** El SO<sub>2</sub> es un gas que ha disminuido sus concentraciones en el aire en las ciudades de los países desarrollados, debido a controles más estrictos de las emisiones industriales, al mayor uso de combustibles con bajo contenido de azufre y a la reestructuración industrial. Sin embargo, en los países en vía de desarrollo aún se puede hallar en concentraciones más elevadas(59).
- **Ozono (O<sub>3</sub>).** A diferencia de los descritos previamente, el O<sub>3</sub> es un contaminante secundario; se forma en la atmósfera mediante reacciones fotoquímicas en presencia de luz solar y contaminantes precursores, como los óxidos de nitrógeno (NO<sub>x</sub>) y diversos compuestos orgánicos volátiles (COV). El O<sub>3</sub> cuando reacciona, causa efectos tóxicos en la superficie de las vías respiratorias (58).

**3.4.1.2 Otros contaminantes peligrosos con impacto en la salud.** Los contaminantes peligrosos no criterio son el segundo tipo principal de contaminantes del aire que son reglamentados por la EPA, e incluye 187 tipos diferentes. También denominados "tóxicos del aire"; de ellos se sabe o se sospecha que originan graves efectos en la salud o en el ambiente (67). Comúnmente, las fuentes de contaminantes peligrosos son locales, siendo el nivel de exposición más elevado en

las áreas cercanas a las fuentes emisión. Sin embargo, los efectos del viento pueden expandirlos lejos de sus fuentes, pero resulta en una mezcla con el aire circundante que genera que se diluya la concentración de los contaminantes (61). A continuación, se describen brevemente algunos de los contaminantes peligrosos con mayor documentación de efectos nocivos sobre la salud.

- **Compuestos Orgánicos Volátiles (COV).** Los COV son un gran grupo de sustancias químicas orgánicas que incluyen cualquier compuesto de carbono (excluyendo CO, CO<sub>2</sub>, ácido carbónico, carburos o carbonatos metálicos y carbonato de amonio) (60). Estos participan en reacciones fotoquímicas atmosféricas que contribuyen a la formación de O<sub>3</sub>. Además, hacen parte del proceso de formación de aerosoles orgánicos secundarios, que se encuentran el PM. De los contaminantes peligrosos no criterio considerados por la EPA, 99 son COV; algunos ejemplos de COV son: isopreno, benceno, tolueno, nitrobenceno, formaldehído, clorobenceno, xileno, acetona y percloroetileno (60). Diferentes COV generan un impacto negativo en la salud y se han correlacionado con varias enfermedades, entre ellas el cáncer (68).

Aunque son emitidos también por fuentes naturales, las fuentes antropogénicas son las más relevantes, dentro de las que se destacan la combustión de combustibles, que incluye las emisiones de centrales eléctricas, de carbón, gas y petróleo y de fuentes industriales y comerciales, así como calentadores y calderas residenciales. Otros procesos industriales, como la producción de químicos, refinamiento de petróleo y producción de metales; y vehículos motores ya sean de carretera o no son también fuentes importantes (68).

- **Benceno (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>).** Dentro de los COV, se destaca el benceno, el cual es un líquido incoloro o amarillo claro, que se volatiliza muy rápido en el aire por lo que puede esparcirse por el aire hasta cualquier fuente de ignición distante. La exposición se produce especialmente por vía inhalatoria y sus fuentes de emisión son tanto

biogénicas como antropogénicas. Las fuentes naturales incluyen volcanes e incendios forestales; y entre las derivadas de la actividad del hombre se destaca la industria petroquímica, los vapores de gasolina, el humo del tabaco, las emisiones por vehículos de motor y la evaporación de la estación de servicio de gasolina (69).

Desde el 2012 la IARC incluyó el benceno dentro de la categoría de carcinogénico para el humano (grupo 1) (38). La exposición crónica a altas concentraciones de benceno se ha asociado con anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda (69).

### **3.5 CARCINOGENESIS Y CONTAMINACIÓN DEL AIRE**

Recopilando lo que se ha expuesto hasta ahora sabemos que las causas del CI no son completamente entendidas; aun así algunas relaciones causales se han podido establecer, como la radiación ionizante y el EBV (49)(64)(50). Además, se ha descrito evidencia que asocia la contaminación del aire con el CI, específicamente con las leucemias (11)(18).

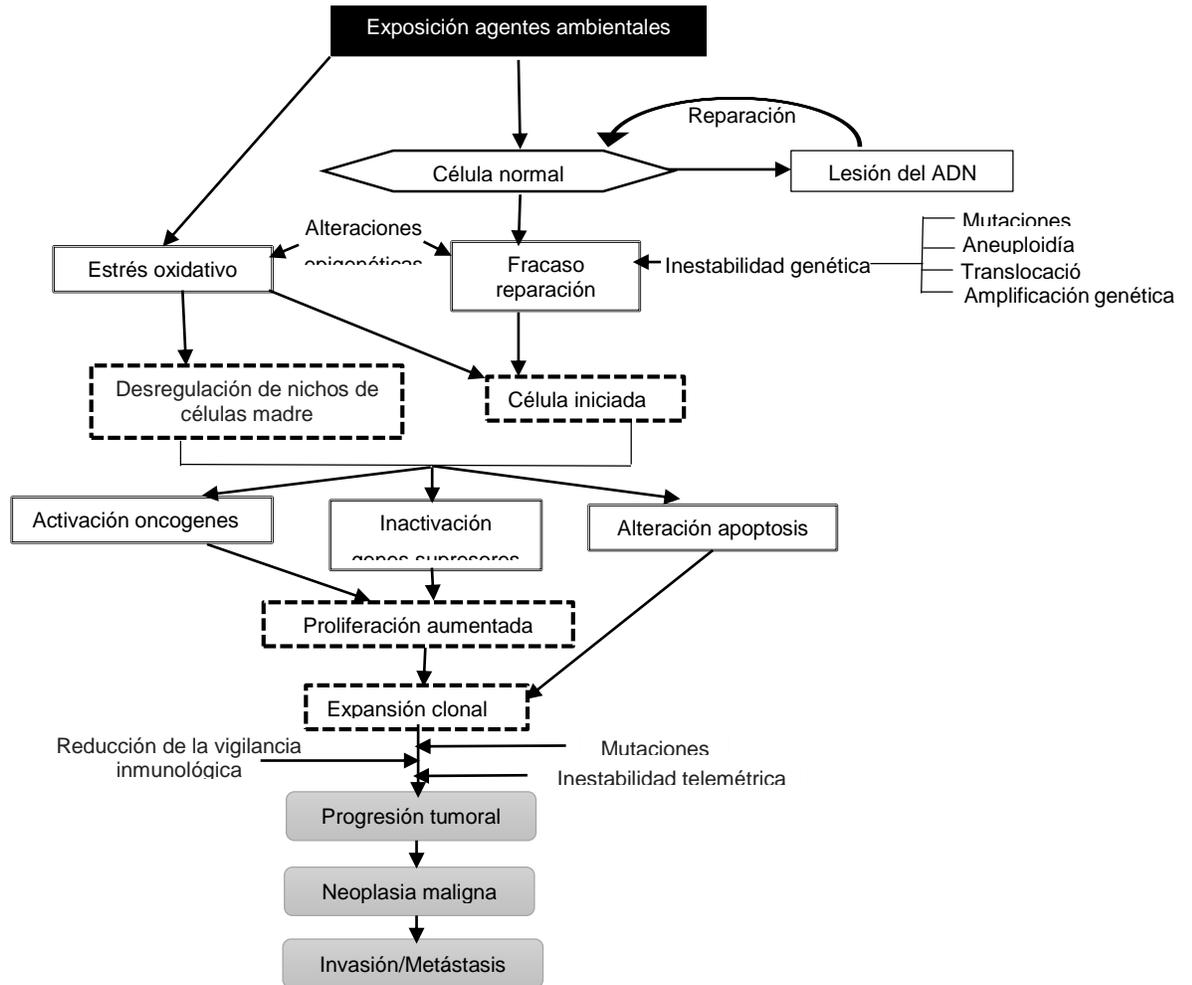
Los estudios epidemiológicos no son específicos para determinar causalidad por exposiciones ambientales porque las exposiciones individuales son difíciles de confirmar y cuantificar. En la realidad, los niños están expuestos a diferentes fuentes y mezcla de contaminantes. La IARC según la evidencia disponible con respecto a su potencia cancerígena (Tabla 1) clasifica dentro del grupo 1 al benceno, humo de tabaco, la radiación ultravioleta, contaminación ambiental externa por PM, escapes de motor diésel (13). Dentro del grupo 2a están los compuestos n-nitrosos, glifosato, malation; y en el grupo 2b se encuentran los campos de radiofrecuencia electromagnética y escapes de motor de gasolina, entre otros (38).

El término carcinogénesis hace referencia a la transformación de las células epiteliales a carcinomas. Por su parte, la oncogénesis se refiere a la transformación maligna de cualquier tipo de células. Sin embargo, estos dos términos se consideran y se utilizan como sinónimos y el término usado genéricamente es carcinogénesis (39).

La exposición infantil a cancerígenos ambientales puede ocurrir en los periodos preconcepcional, concepcional, transplacentaria y posnatal pediátrica. En la primera, los agentes cancerígenos ambientales afectan a las células germinales, produciendo alteraciones precigóticas e incrementando el riesgo de neoplasias en sus descendientes. En la segunda, algunos autores han encontrado un mayor riesgo de CI entre los hijos concebidos mediante las técnicas de reproducción asistida. La tercera, por el paso de las sustancias cancerígenas a través de la barrera placentaria, y que, tras su acción, se desarrolla un cáncer luego de un período variable de latencia; como resultado de exposiciones en esta etapa los tumores pueden ser congénitos si se diagnostican en el nacimiento, pero también puede aparecer en épocas posteriores. Finalmente las exposiciones pueden darse en la etapa posnatal, basado en que diversos estudios indican que los niños tienen mayor riesgo que los adultos tras su exposición a sustancias ambientales tóxicas o cancerígenas (6).

Los cancerígenos ambientales tienen diferentes mecanismos de acción, y muchos aún no han sido completamente aclarados. Convencionalmente, los estudios se han centrado en los cambios que se producen directamente en la secuencia de ADN (Figura 1). Las mutaciones más importantes para el desarrollo del cáncer tienen que ver con la inhibición de los genes involucrados en la reparación del ADN, daño en los genes que controlan el ciclo celular, inhibición de los genes supresores de tumores y la activación de los oncogenes (17)

Figura 1. Modelo de carcinogénesis propuesto para exposiciones ambientales



### 3.6 EPIDEMIOLOGÍA AMBIENTAL

El humano y el ambiente están profundamente relacionados y la interacción es inevitable; trasciende hasta la preocupación natural de los efectos que tiene el hombre en el ambiente, pero también del impacto que tiene el ambiente en el hombre y específicamente, sobre la salud (53). De ahí, nace como una necesidad la denominada salud ambiental, la cual comprende aquellos elementos de la salud humana, que son determinados por factores ambientales físicos, químicos, biológicos, sociales y psicosociales (53).

Dentro de las áreas de la salud ambiental, esta lo concerniente a los riesgos ambientales (contaminantes del aire, suelo y agua, plaguicidas, radiación ionizante, etc) y la vigilancia de dichos riesgos (53). Una de los abordajes de estudio de la salud ambiental es la epidemiología ambiental (70).

La epidemiología ambiental (EA) estudia los efectos que tienen las exposiciones ambientales sobre el proceso de salud y enfermedad de las poblaciones (70). La EA es una disciplina de referencia sobre la cual las agencias reguladoras se basan para fijar estándares y políticas, con el fin de proteger a las personas de los riesgos ambientales y ocupacionales. Este abordaje se basa en que la mayoría de los factores de riesgo ambientales son modificables en alguna medida. Por lo tanto, una vez que se comprenden sus efectos sobre la salud humana, las intervenciones y las regulaciones pueden ser posibles para mejorar el problema (71).

Aunque la EA parece surgir en las últimas décadas, lo cierto es que desde Hipócrates, en el siglo V A.C., en su tratado de los aires, las aguas y los lugares. En este documento se plantean las causas ambientales de las enfermedades, al proponer la identificación de los factores asociados a las enfermedades endémicas de un lugar, tales como: el clima, el suelo y el agua, así como el modo de vida y la nutrición de la población; la identificación de estas condiciones ambientales ayudaba a los médicos a evaluar y comprender el estado de salud de las comunidades. Posteriormente, en 1854, John Snow lo demostraba con su estudio sobre el cólera en Londres, el cual le permitió concluir que los casos estaban relacionados con lugares específicos de provisión de agua, introduciendo el uso de los mapas en la salud (72).

**3.6.1 Evaluación de exposiciones.** Como se refirió previamente en EA se define exposición como cualquier contacto de una sustancia en el ambiente con la superficie corporal de una persona (55). La vía de exposición se entiende como, el trayecto físico que un contaminante toma desde la fuente hasta la persona; y la ruta

de exposición es la forma en que la sustancia contaminante ingresa al cuerpo, por ejemplo, inhalación, ingestión, contacto directo con la piel, entre otros (70).

La epidemiología de nuestros días, y específicamente lo relacionado con EA, está dirigida al estudio de riesgos que son generalmente pequeños; por esta razón, la evaluación de la exposición debe ser muy fina y de alta calidad. Es así como esta evaluación se optimiza al tener en cuenta las fuentes de variabilidad espacial y temporal de las exposiciones (70). Pero, de base es indispensable como punto de partida entender las fuentes, vías y rutas de la exposición, pudiéndose representar con modelos llamados fuente-receptor (70).

La estrategia para evaluar una exposición ambiental requiere estimaciones de la exposición de interés. Sin embargo, la estimación tiene ciertos requisitos mínimos, pues esta debe ser exacta, precisa, que el periodo de exposición sea biológicamente relevante y demostrar un rango de los niveles de exposición en la población que se está estudiando; para que se pueda realizar una cuantificación del riesgo asociado a la exposición (70).

Un aspecto para tener en consideración es que la exposición tiene tres dimensiones: duración, concentración y frecuencia. En relación con el estudio de exposiciones a contaminantes del aire, las concentraciones en el ambiente varían a través del tiempo y de la localización. Por esto, los diseños que se aplican comúnmente utilizan la comparación de la exposición con respecto al tiempo o al espacio (70).

En lo referente a la estimación de la exposición, esta puede realizarse a nivel individual o ecológico. A nivel individual, se obtiene de cada uno de los integrantes de la población estudiada. A nivel ecológico, la población se divide en subpoblaciones más pequeñas y a este nivel se obtienen las estimaciones. En EA el grupo de exposición se define teniendo en cuenta si hay o no una fuente de exposición, o la distancia de las subpoblaciones con la fuente de exposición. Esta

división asume que el grupo expuesto comparte niveles de exposición y variabilidad similares (70).

Las mediciones individuales tienen una limitación importante ya que el número de mediciones que se realicen pueden no captar la variabilidad de la exposición, por lo que las estimaciones individuales pueden atenuar más la estimación del riesgo que las estimaciones ecológicas. En los casos que sea posible lo deseable es la estimación más precisa de la exposición individual y ecológica (70).

**3.6.2 Evaluación de efectos.** Efecto en EA puede entenderse como cualquier cambio en las funciones biológicas o en el estado de salud que se presenta debido a la exposición a un agente ambiental potencialmente peligroso. La probabilidad de desarrollar un efecto sobre la salud es determinada por susceptibilidades individuales (predisposición genética, morbilidad previa, dieta, etc.) y la exposición simultánea con otros factores causales de dicho efecto.

El efecto preciso a evaluar es establecido por los investigadores, la pregunta de investigación y a la hipótesis planteada. Definir quien es considerado un caso por haber desarrollado un efecto, debe basarse en hallazgos clínicos medibles y de laboratorio.

Existen diferentes fuentes primarias y secundarias donde se pueden obtener los datos necesarios para una investigación. Las fuentes primarias hacen referencia a los métodos que generan la información específica para la investigación, tales como cuestionarios, pruebas de laboratorio, exámenes médicos. Dentro de las secundarias se encuentran los registros de mortalidad, los registros de enfermedades de notificación obligatoria, los archivos laborales, los registros poblacionales, entre otros (70).

**3.6.3 Errores de medición en exposiciones ambientales.** Los errores de medición pueden ser diferenciales o no diferenciales; los primeros, son de tipo sistemático y varían de acuerdo con el desenlace, provocan sesgos en las medidas de efecto y en las pruebas de significancia; los segundos, son aleatorios y no depende del desenlace. Cualquiera de estos dos tipos de errores de medición pueden darse a nivel de la variable de interés, de un confusor potencial o de un potencial modificador del efecto (70).

Cuando la variable de exposición presenta un error no diferencial o aleatorio, dado también por mala clasificación, pueden conducir a sesgos en las medidas de efecto estimadas y reducir el poder del estudio. Los confusores comprometen la habilidad de controlar sus efectos, dejando en la mayoría de los casos algún grado de confusión residual, el cual afecta las pruebas de significancia del efecto que tiene la exposición; la magnitud del residuo varía según el coeficiente de confiabilidad de la medición del confusor. Finalmente, cuando hay errores de medición en los modificadores del efecto, tiende a disminuir el efecto que este produce (70).

Las variables numéricas están sujetas a otros tipos de errores aleatorios durante la medición de la exposición, llamados clásico y Berksoniano. Cuando una cantidad es medida por algún dispositivo y las mediciones repetidas varían alrededor del valor verdadero, se denomina error clásico. El tipo Berksoniano se presentan cuando se utiliza la misma exposición aproximada, conocida como proxy, para muchos sujetos; el cual puede darse en estudios ecológicos (70).

**3.6.4 Métodos en epidemiología ambiental.** En EA se recurre a ciertos diseños que se ajustan mejor a los problemas que se estudian y que en general, no se usan típicamente en otras áreas de la epidemiología; algunos ejemplos son los estudios de series de tiempo o de clúster para evaluación de patrones temporales y espaciales, respectivamente. Los estudios multinivel son especialmente útiles en la EA, debido a que la medición de la exposición puede estar disponible a nivel de

grupos o subpoblaciones, mientras que los efectos o confusores pueden estar disponibles para medir a nivel de los individuos (70).

Los estudios en EA pueden ser descriptivos, analíticos y experimentales. Los descriptivos no buscan determinar asociaciones; cuando hay asociación causal definida para un problema de salud, estos estudios pueden establecer si está presente o no en una población y cuantificar su impacto. Los estudios descriptivos en EA permiten hacer comparaciones geográficas al examinar patrones de los desenlaces, así como caracterizar tendencias temporales, realizar reporte de casos o series de casos (70).

Dentro de los estudios analíticos se destacan los estudios ecológicos, donde la unidad de análisis son los grupos y compara medidas agregadas de exposición con medidas agregadas de las tasas de los desenlaces. Este tipo de diseño es especialmente útil en la EA puesto que la exposición a factores ambientales afecta, en promedio, de la misma forma a un grupo grande de individuos. Con frecuencia, los estudios ecológicos basan la distinción de las unidades de análisis en áreas geográficas o según periodos de tiempo (70), estas correlaciones temporales y espaciales son considerados desafíos únicos en el análisis de la EA con respecto a los métodos tradicionales de la epidemiología (71).

En relación con las tendencias en el tiempo es importante tanto para la enfermedad como para los factores asociados; puesto que, durante el transcurso de la vida, las exposiciones aparecen y desaparecen o varían en intensidad. Es así como la mayoría de las enfermedades crónicas se deben a los efectos acumulados de una historia de vida de exposición. Una vez más, esto representa un reto y una oportunidad. Por lo cual se debe evaluar cuidadosamente toda esta historia, pero las comparaciones con el tiempo pueden arrojar una luz sobre la exposición y la respuesta, o más generalmente lo que es llamado relaciones de exposición-tiempo-respuesta (71).

En lo concerniente a la distribución espacial de los datos, las exposiciones de los individuos se determinan en parte por donde viven, trabajan, juegan o de otra manera pasan tiempo. Por lo tanto, aquellos que se encuentran en lugares determinados es posible que tengan exposiciones similares. Esta dependencia espacial puede ser una fuente de información sobre exposiciones verdaderas o factores de confusión compartidos no observados, que requieren análisis específicos puesto que el supuesto de independencia de la mayoría de los métodos estadísticos de regresión en este caso no se cumple dada la correlación espacial de los datos. (71).

### **3.7 ANÁLISIS ESPACIAL**

En la actualidad, los riesgos asociados con la exposición ambiental son generalmente pequeños y, por ende, para detectar un riesgo cuando existe realmente, la evaluación de la exposición tiene que ser muy minuciosa. Parte del proceso de evaluación de la exposición en epidemiología ambiental y análisis espacial es optimizar la estimación de exposición con el objetivo de detectar un posible riesgo u optimizar la relación exposición-respuesta en un estudio epidemiológico (73).

La información espacial está conformada por datos que se pueden ver o localizar en dos o tres (o más) dimensiones y a su vez ser visualizados, por ejemplo, en un mapa. Cuando la disposición espacial de los datos es importante para su comprensión, puede ser muy informativo un análisis que utiliza explícitamente la información espacial. Un objetivo principal en el análisis de datos de puntos mapeados es detectar patrones. En particular, detectar si el conjunto de ubicaciones observadas contiene grupos de eventos que manifiestan áreas con incrementos asociados en la probabilidad de ocurrencia (74).

El análisis espacial involucra métodos que permiten que las dependencias espaciales entre los datos obtengan pruebas estadísticas válidas y límites de confianza y comprendan la naturaleza de estas relaciones espaciales. La implementación de estos métodos estadísticos ha sido revolucionada por el desarrollo de sofisticados software de sistemas de información geográfica (GIS, por sus siglas en inglés) para administrar y analizar datos (71).

Para realizar análisis espacial se requiere de datos con características que permitan realizarlo. Los datos espaciales son aquellos que pueden ser visualizados o localizados en dos o tres dimensiones, dentro de las características de estos datos están(74):

- 1) Punto: Localización precisa espacialmente (un punto en un mapa). Un punto único y específico puede ser georreferenciado por dos coordenadas, la latitud y la longitud. La longitud es la distancia desde cualquier punto de la Tierra al Meridiano de Greenwich (meridiano 0°). La latitud es la distancia desde cualquier punto de la Tierra al Ecuador (paralelo 0°).
- 2) Línea: Puntos conectados secuencialmente.
- 3) Área: Una región cercada por líneas.
- 4) Volumen: Objeto tridimensional que tiene una extensión vertical y horizontal.

A su vez, los datos espaciales tienen atributos que son observaciones o valores medidos asociados con características (Ejemplo. Concentraciones de PM<sub>2.5</sub> registradas en estaciones de monitoreo del aire)(74).

**3.7.1 Definición clúster.** Un clúster o conglomerado, hace referencia a una agregación inusual de eventos de salud que se agrupan en el tiempo o el espacio (75). De esta manera, un clúster de cáncer se define como un número mayor al esperado de casos de cáncer que ocurre en un grupo de personas dentro de un área geográfica o durante un período de tiempo específico (76).

Un número mayor al esperado quiere decir que el número observado de casos es mayor al que normalmente se observaría en una situación similar, es decir en un grupo con población, edad, raza o sexo similares. Es importante que todos los casos que conforman el clúster deben involucrar el mismo tipo de cáncer, o tipos de cáncer que científicamente se haya demostrado que tienen la misma causa. Además, los límites de la zona demográfica deben definirse claramente, ya que tanto el número de casos de cáncer incluidos en el grupo y el cálculo del número esperado de casos puede depender de cómo se definió el área geográfica donde se produjo el clúster y de la cantidad de población habitual del área (76).

No hay duda de la autenticidad de la ocurrencia de clúster, ni de su impacto para identificar posibles causas de eventos relacionados con exposiciones ambientales. Dentro de las razones para realizar este tipo de investigaciones esta establecer si observaciones aisladas de aumento de casos en un área específica son realmente anormales y evaluar si hay posibles causas que pueda ser intervenidas para prevenir exposiciones en la población (70). El estudio de clúster ha colaborado en el descubrimiento de enfermedades, como la enfermedad de Lyme. Pese a ello, existe un debate alrededor de la efectividad de las estrategias de investigación para identificar aquellos clúster que se deben a una variación normal de la incidencia de una enfermedad, de los que se les puede atribuir una causa (70).

### **3.7.2 Identificación de clúster.**

**3.7.2.1 Descripción de datos espaciales.** En diferentes escenarios de salud pública, es necesario poder comparar tasas de morbilidad o mortalidad de una enfermedad entre dos o más poblaciones, pero puede haber diferencias en las distribuciones de las poblaciones que distorsionan la comparación. La estandarización (directas o indirecta) de las tasas es una herramienta que proporciona una manera útil de comparar los resultados de salud entre poblaciones

o regiones que pueden tener diferente densidad poblacional o distribuciones de edad.

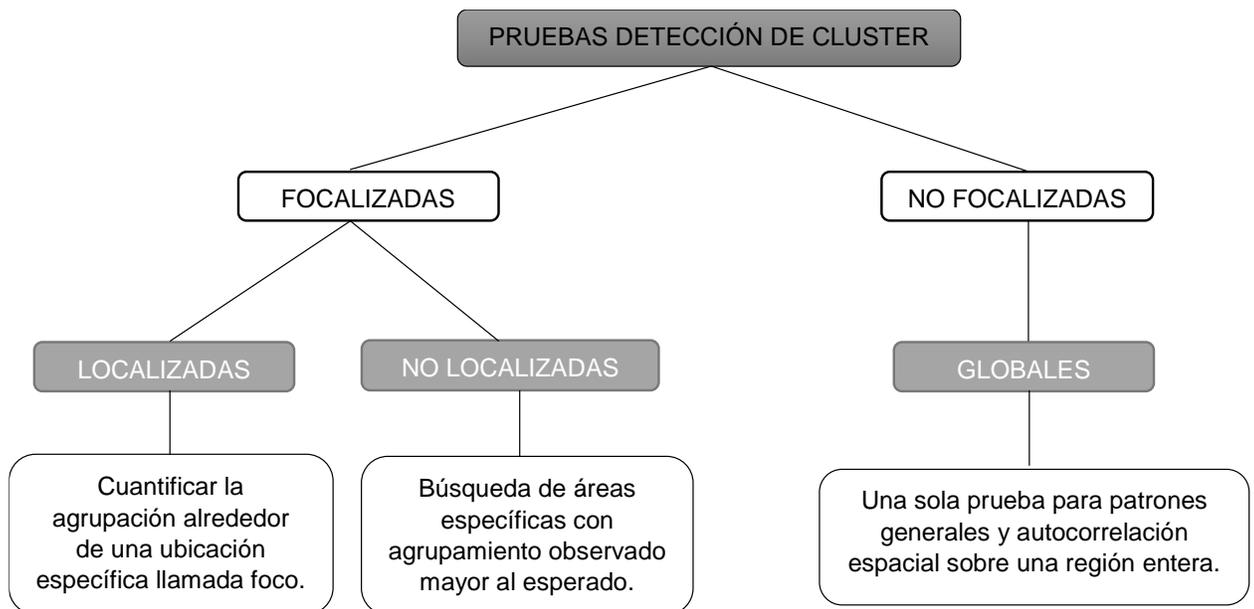
Mediante el uso de GIS es posible representar los datos espaciales; existen diferentes definiciones, Lance en su libro lo define como “un complejo software interactivo para la gestión, síntesis y visualización de datos espaciales”. Geográfico hace referencia a que las ubicaciones espaciales pueden especificarse por coordenada, tales como latitud y longitud; Información implica que los datos introducidos pueden organizarse de manera que faciliten la interpretación; por último, sistema expresa que un SIG está compuesto de diversos componentes diferentes pero relacionados que trabajan juntos (74). Por lo tanto, debe ser considerado como mas que un sistema de cartografía automatizado o computarizado (73).

Los mapas son una poderosa herramienta que permite comunicar visualmente. En salud pública, uno de los objetivos principales de usarlos es plasmar los datos en mapas para mostrar las variaciones geográficas que tiene un evento (74), pero también es para investigar la incidencia con variables explicativas (77). El mapeo de eventos en salud se utiliza con fines descriptivos, para generar hipótesis etiológicas, para vigilancia epidemiológica de áreas de riesgo, ayudar a desarrollar políticas sanitarias y determinar la mejor disposición de recursos financieros y humanos (78).

Los mapas se pueden clasificar como topográficos, cualitativos y cuantitativos. En análisis espacial los mapas cuantitativos son los mas usados, ya que proporcionan tanto información cuantitativa del evento en estudio, como sobre su distribución espacial. Dentro de estos, están los mapas coropléticos en los cuales cada área está coloreada o sombreada con una intensidad proporcional a un valor asociado, son estos los mas ampliamente usados para visualizar datos en un área (74).

**3.7.2.2 Pruebas de hipótesis espaciales.** Para la detección de clúster espacial de una enfermedad se pueden dividir en dos tipos de pruebas, siendo un esquema de clasificación a favor de la naturaleza de la pregunta estadística relacionadas con el clúster. Esta clasificación se divide en pruebas focalizadas y no focalizadas (Figura 2)(73).

Figura 2. Clasificación de las pruebas para detección de clúster espaciales



Las pruebas globales mediante una sola prueba que establecen patrones generales y autocorrelación espacial; su resultado nos permite rechazar o no la hipótesis nula, la cual plantea que los casos observados se distribuyen al azar, según lo esperado para el área geográfica. Las estadísticas globales no identifican dónde están los clústeres, ni cuantifican cómo varía la dependencia espacial de un lugar a otro. Las pruebas globales pueden usar los estadísticos de Moran I o Tango, entre otros (73).

Las pruebas focales pueden ser localizadas o no localizadas. Las pruebas focalizadas evalúan la presencia de clústeres de manera general en un área geográfica y las que evalúan la presencia de clústeres alrededor de una ubicación

específica (por ejemplo una fuente de emisión de contaminación) son las pruebas focalizadas localizadas(74).

Dentro de las pruebas focales no localizadas, están las desarrolladas por Turnbull, Openshaw, Besag and Newell (73). Pero quizás el mas representativo y ampliamente utilizado es el desarrollado por Kulldorff, esta es una prueba de escaneo circular, la cual crea ventanas circulares sucesivas en cada región, el radio del círculo varía de cero a una distancia máxima preespecificada o hasta un número máximo preespecificado de regiones a incluir en el clúster; para cada círculo se calcula una estadística de razón de probabilidad con base al número de casos observados y esperados dentro y fuera del círculo. La hipótesis nula de esta prueba es que el riesgo de la enfermedad es igual dentro y fuera del círculo (79).

Kulldorff también puede convertirse en una prueba focal localizada al incorporar un punto de referencia, que en epidemiología ambiental generalmente es la fuente de la exposición; en este caso la hipótesis nula es que el riesgo es igual en toda la distancia desde el centro del clúster (73). Otra prueba focal localizada es la de Stone, en la que las subregiones se ordenan en términos de distancia de la ubicación predeterminada, lo que permite evaluar si el riesgo de una enfermedad se altera con la distancia a la fuente putativa. La hipótesis nula de esta prueba es que los riesgos relativos son constantes en todas las áreas geográficas y la hipótesis alterna es que hay una tendencia decreciente en el riesgo de la enfermedad a medida que la distancia a la fuente putativa aumenta (80).

Finalmente, Lawson describe una prueba focal localizada con un enfoque basado en modelos para el análisis de la incidencia de la enfermedad en torno a un punto fijo y que además considera los efectos radiales y direccionales que se espera que tengan las emisiones de una fuente putativa. Esta prueba usa los casos observados y esperados en cada unidad geográfica y el coseno del ángulo ( $\Theta - \mu$ ), que es el ángulo entre la fuente de contaminación y el ángulo promedio. La hipótesis nula de

esta prueba es que el riesgo de la enfermedad es igual en todas las direcciones desde la fuente putativa.

**3.7.2.3 Análisis multivariable.** Para la predicción espacial, lo usual es realizar el proceso de predicción de una variable a la vez; pero con la estimación de modelos de regresión multivariable se logra la evaluación de efectos combinados de variables espaciales (como distancia y dirección) que son de particular importancia para el análisis de clústeres alrededor de fuentes putativas de contaminación atmosférica (73). Los modelos lineales generalizados (GLM, por sus siglas en inglés) son modelos de regresión multivariable que han sido utilizados en estudios de análisis de distancia (o análisis de proximidad) en estudios de efectos de contaminación del aire y que en su análisis incorporan el análisis de correlación espacial de los datos (73).

#### 4. ESTADO DEL ARTE: CONTAMINACIÓN DEL AIRE Y CANCER INFANTIL

En los últimos 30 años, la aplicación del análisis espacial en la vigilancia epidemiológica y la investigación ha aumentado exponencialmente. Sin embargo, la historia de la epidemiología muestra que en 1854 el Dr. John Snow al estudiar el cólera en Londres proporciona uno de los ejemplos más comunes de lo que puede denominarse epidemiología espacial (72).

Desde principios del siglo XX se encuentran en la literatura las primeras descripciones de clúster geográficos de cáncer, principalmente leucemia (81). En Gran Bretaña (UK, por sus siglas en inglés) durante los años 90 se llevaron a cabo varios estudios que identificaron clúster de leucemia infantil (10). El Dr. *Knox* es uno de los pioneros en este sentido, quien en 1992 publicó el hallazgo de agregados anormales de leucemia en ciertas regiones de UK, Gales y Escocia (82). En 1996, este autor reporta que los clúster de cáncer infantil en UK probablemente se deben a dos razones distintas: una susceptibilidad familiar infrecuente, probablemente heredada, en los cánceres sólidos; y un grupo permanente de factores ambientales focales de larga duración (83).

Posteriormente el Dr. Alexander publicó en 1998 los resultados del proyecto EUROCLUS, donde colaboraron 17 países para detectar clústeres espaciales y determinar si se asociaban con características demográficas de la comunidad o proximidad a peligros ambientales. Se encontró evidencia estadísticamente significativa de clúster de leucemia infantil y se sugirió exposiciones comunes a factores infecciosos (84). Así mismo, el mismo autor publicó resultados similares para Hong Kong y Grecia (85)(86).

Luego, en 2005, el Dr. Knox evaluó el riesgo de CI temprano en los nacidos entre 1966 y 1980 en UK, y reportó que los casos de CI y leucemia estaban estrechamente asociados con altas emisiones atmosféricas de procesos de

combustión y de la evaporación orgánica, especialmente asociaciones demostradas con 1,3-butadieno, dioxinas, y benzopireno (10). En contraste, Schmiedel et al. no encontraron clúster de leucemia infantil en Alemania durante 1987 a 2007, ni evidencia de etiología infecciosa o ambiental (87).

Entre 1998 y 2004 se llevaron a cabo seis estudios de casos y controles y un estudio geográfico, lo cuales se centraron en la evaluación de una posible asociación de la exposición a las emisiones del automóvil y la leucemia infantil. Cinco de los seis estudios mostraron una asociación positiva entre los diferentes indicadores de contaminación atmosférica o tráfico intenso en las cercanías de los hogares infantiles y la leucemia(88).

Steffen et al. realizaron un estudio de casos y controles en Francia con 280 casos de leucemia y 285 controles; los resultados no encontraron asociación entre la exposición ocupacional materna a los hidrocarburos durante el embarazo y la leucemia. Hubo asociación entre las viviendas vecinas de una estación de gasolina o un garaje de reparación de automóviles durante la infancia y el riesgo de leucemia infantil (OR 4,0, IC del 95%: 1,5 a 10,3). También encontraron una tendencia estadísticamente significativa entre la duración de la exposición durante la infancia a un garaje de reparación o una estación de gasolina y la leucemia aguda (OR 1,03 IC del 95%: 1,01 a 1,05, por mes de exposición) (89). En 2009, un estudio con el mismo objetivo fue conducido también en Francia con 765 casos de leucemia aguda y 1681 controles, los hallazgos respaldaron los resultados y las asociaciones establecidos por Steffen et al (88).

Durante el 2014 y 2015 se publicaron dos metaanálisis que tenían como objetivo examinar la asociación de la exposición entre la contaminación atmosférica relacionada con tráfico residencial y el cáncer infantil (11)(90). Ambos estudios encontraron evidencia que sugiere que la leucemia infantil se asocia con la exposición al tráfico residencial durante el período postnatal. Filippini et al reportaron

al estratificar por tipo de leucemia, los OR basados en NO<sub>2</sub> fueron de 1,21 (IC del 95%: 1,04-1,41) para leucemia linfocítica aguda (LLA) y 1,06 (IC del 95%: 0,51-2,21) para la leucemia mieloide aguda (LMA); por su parte, para el benceno el OR fue 1,09 (IC del 95%: 0,67-1,77) para LLA y 2,28 (IC del 95%: 1,09-4,75) para la LMA(11). Boothe et al encontraron que la leucemia infantil se asoció positivamente con exposición posnatal al tráfico residencial en siete estudios con un OR promedio de 1,53 ( IC del 95% :1,12 - 2,10) (90).

En España se han llevado a cabo varias investigaciones analíticas de la asociación de CI y proximidad a fuentes industriales de contaminación atmosférica. En 2015, Ramis y col. publicaron un estudio de casos y controles con análisis espacial, donde incluyeron casos de 5 regiones de España diagnosticados, entre 1996 hasta el 2011, de leucemia, cáncer del sistema nervioso central y linfoma no Hodking; donde no encontraron clúster estadísticamente significativos (91). Ortega-García publicó en 2017 un estudio conducido en España, analizaron la distribución espacial todos los casos incidentes de CI diagnosticados en España durante 1998 a 2015, usaron pruebas de hipótesis focales y encontraron una posible asociación entre la proximidad a ciertas industrias y el CI (12).

También en España entre 2015 a 2017, García Pérez y col publicaron 5 estudios de casos y controles de base poblacional. Reportaron un riesgo aumentado de Leucemia en niños (OR:1,31; CI 95%:1,03-1,67) (7), tumores renales (OR:1,97; IC 95%: 1,13-3,42)(92) y vivir a una distancia menor de 2,5 Km de instalaciones industriales; a su vez, para los neuroblastomas e instalaciones industriales a 1 km un OR de 2,52 (IC 95%:1,20-5,30) y para distancia de 2 km un OR de 1, 99 (IC 95%: 1,17-3,37) (93); así mismo, riesgo aumentado de tumores óseos en menores de 15 años (OR:2,33; IC 95%: 1,17–4,63) y vivir a menos de 3 km de fuentes industriales (94). No encontraron exceso de riesgo para retinoblastoma, tumores hepáticos, sarcomas de tejidos blandos y tumores de células germinales y vivir cerca a áreas industriales (95).

En Colombia, Castro-Jiménez condujo un proyecto de investigación de casos y controles durante el 2000 a 2005 donde incluyó menores de 15 años con diagnóstico de LLA de Bogotá y Bucaramanga, observó que la exposición laboral materna y paterna a hidrocarburos está asociada con un mayor riesgo de LLA(96). También en 2015 se realizó una investigación de tipo corte transversal donde realizaron una caracterización medioambiental de los pacientes pediátricos oncológicos de la Fundación Hospital de la Misericordia en el periodo de agosto a noviembre 2015, describieron que mas del 20% de los casos reconocían la exposición a pesticidas ya fuera por la ocupación de sus padres o la fumigación de viviendas, sin que se establecieran asociaciones de ningún tipo (97).

En lo referente a análisis espacial realizados en Colombia, hay publicaciones no relacionadas con cáncer infantil, ni exposición ambiental. Londoño publicó en 2013 la descripción espacial de casos de dengue en el Valle de Aburra y determino correlaciones espaciales (98). Ese mismo año, Delmelle publicó un estudio de análisis de patrones espacio temporales del dengue en Cali (99), otro estudio similar fue desarrollado por Restrepo quien analizó los patrones espacio temporales de los casos de dengue nacionales que habían sido notificados (100). En 2016, Bermedo determino variaciones espaciales en la prevención del cáncer cervical, asociándolo con diferencias geográficas y factores sociodemográficos (101).

Con respecto al nivel socioeconómico (NSE) debe tenerse presente como causa de confusión debido a su relación con múltiples condiciones de salud, ya que está asociado con exposición a contaminación atmosférica a través de la segregación de las viviendas por el NSE y clústeres espaciales de contaminación del aire por fuentes fijas. Por lo tanto, caracterizar la asociación entre el NSE y las exposiciones a la contaminación atmosférica es importante para comprender las causas de las disparidades en muchas de las condiciones de salud asociadas con la contaminación del aire (102).

En relación con el NSE y el CI, hay diferentes resultados en la literatura. El Instituto Nacional de Cáncer de Estado Unidos en 2009 considero que el NSE alto es un factor de riesgo para leucemia en niños, se ha tratado de explicar este fenómeno, dentro de los postulados están los estilos de vida y la teoría de higiene (103). En 2006, Poole y col publicaron una revisión de 47 estudios referentes a leucemia en niños y NSE, y encontraron que los estudios más nuevos reportaban una asociación negativa, mientras que los estudios más antiguos encontraban asociaciones positivas; sin embargo, presentan sesgos debido a las variaciones en el tiempo de los ingresos de una familia y las diferencias entre los países lo que dificulta la comparabilidad e interpretación de los resultados (104).

En 2015, se publicó en Noruega un estudio de cohorte y se encontró una asociación positiva entre el NSE bajo durante los dos primeros años de vida del niño y desarrollar la leucemia linfocítica antes de los 15 años (OR:1,72; CI 95%:1,11–2,64); además, encontraron que la pobreza se asoció con cerca de una reducción del 50% en el riesgo de tumores embrionarios intraespinales e intracraneales comprado con quienes tenían ingresos altos (105). Resultados similares encontraron Ramis y Col en España, en el periodo de 1996 a 2011, donde un mejor NSE se asociación con un riesgo aumentado de tumores del SNC (OR: 1,37; CI 95%: 1,09-1,73) (106). Durante el 2013, Keegan y col en un estudio con 11119 casos y 11039 controles de base poblacional evaluaron el riesgo de tumores del SNC en niños y clase social definida según la ocupación de los padres; los autores reportaron que había un riesgo aumento de astrocitoma y otros gliomas para niños con padres de las clases sociales mas altas (107).

También el NSE se ha asociado con estar expuesto a niveles más altos de contaminación. Puesto que son los más pobres los que viven y trabajan en los ambientes de menor calidad, donde las áreas que experimentan niveles más altos de contaminación y tienen el menor acceso a espacios abiertos (108). A su vez, otra explicación que se ha dado a este fenómeno es que las personas con ingresos más

bajos eligen trasladarse a zonas desfavorecidas y contaminadas para vivir en áreas más baratas de la ciudad, así como para estar cerca de sus lugares de trabajo (108). En 2016 se publicó una revisión sistemática acerca de disparidades socioeconómicas y exposición a la contaminación atmosférica que incluyó 37 estudios, los resultados mostraron que la mayoría de las investigaciones sobre desigualdad ambiental de Norteamérica, Nueva Zelanda, Asia y África han demostrado que las comunidades con bajo NSE se exponen mayores concentraciones de contaminantes atmosféricos. Sin embargo, la investigación en Europa es bastante heterogénea y se hallan asociaciones positivas y negativas(109).

#### **4.1 CALIDAD DEL AIRE EN COLOMBIA Y BUCARAMANGA**

Dentro de la organización institucional que se ha determinado a nivel nacional con responsabilidades respecto a la calidad del aire, están: El Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial, las Corporaciones Autónomas Regionales, las Corporaciones para el Desarrollo Sostenible, las autoridades ambientales urbanas, los ministerios de Minas y Energía, Transporte y Protección Social, el Departamento Nacional de Planeación y el Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales (IDEAM) (110). El IDEAM, como autoridad científica nacional de Cambio Climático, tiene la misión de liderar técnicamente la elaboración de los Inventarios Nacionales de Gases Efecto Invernadero(111).

Sustentado en la Constitución, en 1993 se expidió la Ley 99 por la cual se crea el Ministerio del Medio Ambiente, hoy Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial (MAVDT) y establece como responsabilidad de las autoridades ambientales realizar la evaluación, control y seguimiento ambiental de los usos del agua, el suelo, el aire y los demás recursos naturales renovables del país. En 2005, el Consejo Nacional de Política Económica y Social aprobó el documento Conpes 3344 que contiene los lineamientos para la formulación de la Política de Prevención

y Control de la Contaminación del Aire. En 2010 se actualizó un protocolo para el Monitoreo y Seguimiento de la Calidad del Aire, para que las autoridades ambientales cuenten con una herramienta para diseñar sistemas de vigilancia y monitoreo de calidad del aire, cumpliendo con estándares de calidad(110). En 1996, la corporación autónoma regional para la defensa de la meseta de Bucaramanga (CDMB) inició el proceso de diseño de un sistema de monitoreo de la calidad del aire, para medir la concentración de los principales contaminantes atmosféricos del área Metropolitana de Bucaramanga que funciona desde 2000 hasta la fecha ofreciendo información sobre monitoreo de concentraciones de contaminantes criterio en diferentes puntos de la ciudad.

Dentro de los componentes de un sistema de gestión de calidad del aire, está el inventario de emisiones el cual hace referencia a la concentración de contaminantes que entran en la atmosfera en un periodo determinado de tiempo, este debería incluir la magnitud, frecuencia, duración y contribución relativa de las emisiones. La CDMB mantiene un registro de industrias que producen emisiones a la atmósfera, pero no tiene sistematizado un inventario de emisiones industriales para el AMB; la información disponible de inventarios de emisiones proviene de trabajos académicos. Se encontraron tres proyectos en el AMB para la evaluación de emisiones por fuentes industriales.

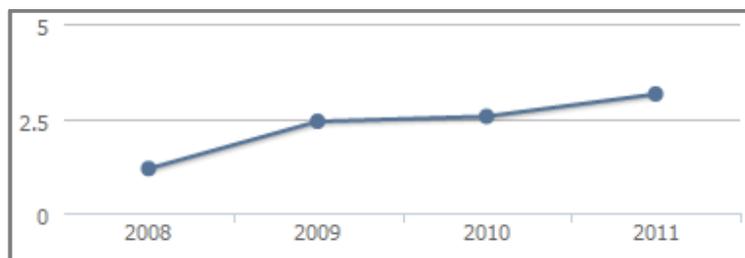
En 2006, Rodríguez encontró que la industria ladrillera es una fuente importante de altas concentraciones de contaminantes atmosféricos en las etapas de combustión y que estas industrias, en ese momento, no contaban con equipos para controlar la emisión de contaminantes (112). Rangel y Tami en 2010 realizaron un inventario de emisiones atmosféricas de las principales fuentes fijas ubicadas en la zona industrial de Chimitá a lo largo de la vía entre el palenque y café Madrid, la mayor emisión fue de SO<sub>x</sub> con un valor de 19.6969 kg/h, debido a dos empresas que utilizaba como combustible carbón mineral en su proceso y estas fueron las que presentaron mayores emisiones de este contaminante (113). En 2011, Nuñez y Sarmiento

reportaron que la emisión de material particulado es mayor en la zona de la vía Girón- Bucaramanga, debido a que el mayor aporte de este contaminante lo genera la Industria Harinera del departamento, a su vez los resultados obtenidos para las concentraciones de SO y PM de Itacol Planta 1 no cumplen con los parámetros permisibles establecidos en la resolución 909/08, con una emitiendo concentraciones para SO de 1090,98 mg/m<sup>3</sup> y PM total de 214,28 mg/m<sup>3</sup> (114).

## 5. JUSTIFICACIÓN

El CI es una enfermedad de interés en salud pública y prioridad en Colombia desde 2010, La Ley 1388 de 2011 establece el derecho a la vida de los niños con cáncer en Colombia; el Plan Decenal de Salud Pública y del Plan Decenal para el control de cáncer en Colombia 2012-2021, contempla que el control del cáncer debe contribuir, entre otros, con acciones enfocadas en la prevención de factores de riesgo de la población (20). En Colombia la tendencia en el tiempo es creciente con respecto a la incidencia de CI; de acuerdo con estimaciones del RPC de Cali existe un aumento de 0.9% en la variación porcentual anual de la incidencia global de CI desde 1977 al 2011, teniendo las leucemias y los tumores del SNC una tendencia temporal creciente (32). En la figura 3 se visualizan las de la tasa de incidencia de LLA en menores de 15 años entre 2008 a 2011 reportada por el Observatorio Nacional de Cáncer, la cual presenta una tendencia creciente. El boletín epidemiológico del 2012 corrobora que se identificó un aumento en la notificación de casos de leucemia linfocítica aguda pediátrica, ya que la notificación tuvo un incremento en el número de casos en 2011, con 31 casos más que a lo largo de 2010 (115).

Figura 3. Tasa de incidencia de leucemia linfocítica aguda en menores de 15 años, Colombia 2008-2011



Fuente: Observatorio Nacional de Cáncer Colombia

En general, la etiología del CI cáncer infantil no está clara, se acepta que tanto la predisposición genética como la exposición ambiental están involucradas, pero el

primero sólo alcanza a explicar no más de un 10% de los casos (9) y algunos autores sustentan que los factores ambientales pueden ser responsables de hasta un 85-96% de todos los cánceres presentes durante la infancia (6)(7)(8)(9). Específicamente con relación al CI, se ha descrito evidencia de asociación entre contaminación de aire de emisiones industriales e incidencia de leucemia en niños de poblaciones en Norteamérica y Europa (7)(11)(12)(88)(46). Estos estudios se han enfocado en estudiar la presencia de CI alrededor de focos de contaminación industrial, que por sus actividades económicas contienen una mezcla compleja de carcinógenos humanos dentro de los que se incluyen dioxinas, arsénico, benceno, asbesto, material particulado e hidrocarburos aromáticos policíclicos, entre otros. Algunas de las publicaciones recientes de trabajos en Canadá y España han identificado asociaciones entre la exposición a contaminación industrial y leucemias, neuroblastoma y tumores óseos y renales en menores de 15 años (11)(46)(12).

En la búsqueda exhaustiva en la literatura no se hallaron investigaciones, ni publicaciones científicas previas en Colombia que aborden el análisis espacial y la identificación de clúster del CI, más allá de la distribución departamental de tasas de incidencia y mortalidad; como tampoco estudios que evalúen la localización geográfica de casos incidentes de CI con la proximidad a fuentes industriales de contaminación del aire.

Ya que el CI es una enfermedad de interés en salud pública en Colombia, con una tendencia temporal creciente, con una comprensión limitada de sus factores asociados, que los hallazgos en cuanto a la carcinogenicidad de la contaminación del aire exterior como de mezclas son consistentes en la investigación epidemiológica y que en el país las emisiones industriales son amplias y poco controladas; éste estudio tiene como propósito abordar factores contribuyentes al CI desde una dimensión ecológica y ambiental realizando un análisis espacial.

La disponibilidad de información de posibles clústeres espaciales de casos incidentes de CI y la exploración de la posible contribución de fuentes industriales a estos patrones espaciales confiere una información de altísimo valor no sólo para la prevención y control del CI en Colombia sino también para la profundización de los agentes y mecanismos causales involucrados en la carcinogénesis del CI, información que actualmente es inexistente en el país.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la presencia de clúster de CI en el AMB durante el periodo 2000-2015 y su asociación con contaminación del aire por fuentes industriales fijas.

### **6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir la incidencia de CI en el AMB durante el periodo 2000-2015
- Identificar clúster de casos de CI en niños menores de 15 años.
- Analizar la relación entre la localización geográfica de clúster de CI y su proximidad a fuentes contaminación del aire por fuentes industriales fijas en el AMB.

## **7. MÉTODOS**

### **7.1 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio observacional analítico ecológico de análisis espacial.

El presente estudio se anidó en el estudio “IDENTIFICACIÓN DE CLUSTERS DE CÁNCER INFANTIL Y ANÁLISIS DE SU RELACIÓN CON EXPOSICIÓN A FUENTES INDUSTRIALES DE CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA EN COLOMBIA”. El cual fue aprobado el 10 de octubre de 2017 por COLCIENCIAS.

### **7.2 POBLACIÓN Y MUESTRA**

La población de estudio fue la población infantil, definida como población menor de 15 años, residente en el AMB. De acuerdo con las estimaciones del Departamento Nacional de Estadística (DANE) para el año 2015, la población infantil menor de 15 años en el AMB era de 258097 niños (116).

Para el análisis se incluyeron todos los menores de 15 años residentes en el AMB recibieron diagnóstico de algún tipo de CI, entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2015 y que hayan sido incluidos y validados por el RPC-AMB. No se contemplaron criterios de exclusión, ya que el RPC-AMB solo incluye pacientes que residan en el AMB, durante el proceso de validación del registro son excluidos aquellos que acuden a la región por el acceso a los servicios de salud pero que su residencia habitual es en otra región; también, los casos incluidos son comprobados por estudios clínicos e histopatológico.

### **7.3 VARIABLES**

Las variables incluidas (Anexo A) luego de la revisión de la literatura y de la aproximación a los datos con los que se cuenta en el RPC-AMB y el CDMB, fueron:

Dependiente: Caso incidente de cáncer infantil, localización geográfica de residencia del caso por coordenadas en grados decimales (latitud, longitud).

Independientes: Localización geográfica de fuente fija industrial por coordenadas en grados decimales (latitud, longitud),

Covariables: Sexo, edad, seguridad social, tipo de CI, año del diagnóstico, municipio

Confusores: Estrato socio-económico del sector censal a la que pertenece la residencia

#### **7.4 FUENTES DE DATOS**

El estudio usó información secundaria retrospectiva disponible en diferentes instituciones regionales y nacionales.

##### ***Datos de cáncer infantil***

Para el análisis espacial de cáncer infantil de los municipios del AMB se usaron los casos incidentes de cáncer infantil con fecha de diagnóstico entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2015, provenientes del RPC-AMB. De cada caso de cáncer infantil se obtuvo la información relacionada con el tipo de cáncer, sexo, fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico y lugar de residencia al momento del diagnóstico.

La metodología empleada en el RPC-AMB es registrar todos los casos de cáncer detectado en las personas residentes en los cuatro municipios del AMB (Bucaramanga, Floridablanca, San Juan de Girón y Piedecuesta) y que han sido diagnosticados desde el año 2000. El RPC-AMB visita e invita a participar a todas las fuentes de información que se considere son susceptibles de atender a un

paciente de con diagnóstico de cáncer en cualquier etapa de la enfermedad, por esto las instituciones participantes son los laboratorios e instituciones de diagnóstico como patología, citología, imagenología medicina nuclear, hematología, medios de endoscopia, así como las IPS con clínicas, hospitales, centros oncológicos y médicos especialistas los cuales intervienen en su tratamiento, incluyendo cuidados paliativos, voluntariados, programas de tamizaje y por último los certificados de defunción.

Para evitar errores el RPC-AMB ha dispuesto:

1. Entrenamiento específico a los individuos involucrados en los procesos de recolección, análisis y digitación de los datos.
2. Se excluyen del proceso de recolección aquellas historias clínicas, informes de patología, etc., que son ilegibles y/o incomprensibles, luego de realizarse una búsqueda activa de otras fuentes para la corroborar la información.
3. Se valida uno a uno cada dato de información de los pacientes (nombres e identificación) con búsqueda activa en las todas las bases de datos gubernamentales disponibles para este fin.
4. Proceso de recolección de la Información: Una vez establecido el contacto y la vinculación de las instituciones de salud para aportar datos al registro se hacen las respectivas visitas y cronogramas específicos. Se utiliza el Instrumento de Registro de Cáncer para la recolección de la información. Su diligenciamiento está a cargo de personal capacitado encargado del proceso de recolección de datos, quienes van directamente a las fuentes de información para identificar los casos que cumplan los criterios de inclusión. Los datos faltantes en el instrumento se completan con la información que se consigue en las otras fuentes.

En el RPC-AMB y para la presente investigación, se considera residente a los menores que, antes de la primera vez que se les realizó el diagnóstico, se verifica que llevaban 6 meses o más residiendo en el AMB. La verificación se realiza con la revisión activa de la información en: historia clínica de ingreso y egreso; sistemas

gubernamentales tales como: software comprobador de servicios de salud de Santander, Fosyga y el Registro Único de Afiliados; o directamente con el oncólogo pediatra tratante (Anexo B). En la metodología del RPC, no se contacta directamente a la familia del menor para obtener la residencia directamente, porque esto hace que el dato sea poco confiable debido a que quienes se trasladan para el tratamiento el AMB no revelan la información correcta por temor a la pérdida de los servicios de salud. De esta manera los RPC aportan la información de más alta calidad y validez disponible sobre los casos incidentes de cáncer infantil para el AMB.

El personal del registro acude periódicamente a las fuentes de información donde se han revisado una a una todas las patologías, citologías, estudios imagenológicos, incluyendo certificados de defunción realizadas desde 1 de enero del año 2000. Se establece diagnóstico de cáncer mediante la confirmación clínica y/o histopatológica de los casos por parte del cuerpo médico tratante. Además, por certificado de defunción quienes no hubieran sido ingresados al registro en vida. Toda la metodología que sigue el RPC-AMB es la propuesta por la IARC y puede encontrarse en la publicación titulada Planificación y Desarrollo de registros de cáncer de base poblacional en los países de ingresos bajos y medios (23).

### ***Datos de población y datos geográficos***

Los datos de población infantil se tomaron a partir de las estimaciones de población del censo DANE 2005, ya que es el último censo de población disponible y posee estimaciones poblacionales más cercanos al punto medio del periodo de estudio (2000-2012) (116). La población infantil proyectada por debajo de 15 años se usó como la población en riesgo para calcular las tasas de cáncer infantil durante el periodo de estudio.

La información de estimaciones de la población del DANE se encuentra disponible de libre acceso con un nivel de desagregación geográfico mínimo hasta de nivel manzana que se agrega de manera ascendente a nivel de secciones, sectores, comunas, áreas urbanas/rurales y municipios (117). Para el análisis se usaron los datos de cáncer del RPC-AMB y de población agregados a nivel geográfico de sector censal del DANE. Cada unidad geográfica posee en el DANE un número de identificación que se conservó como el número de identificación de la unidad geográfica correspondiente a cada unidad de análisis. Teniendo en cuenta que la manzana es una unidad de población muy pequeña para el análisis de clúster y la comuna es una unidad muy grande para el análisis de ciudad, se usaron los sectores censales como unidades de agrupación geográficas intermedias entre manzanas y comunas. Para los sectores censales se calculó la población a riesgo como la sumatoria de la población de manzanas que lo componen y se identificaron con el número correspondiente asignado por el DANE.

Se estimaron las coordenadas geográficas (latitud y longitud) de cada centroide de las unidades geográficas (comuna y sector censal) usando el método de estimación con ponderación por ubicación de población y por lo tanto los centroides no son centros geográficos de polígonos necesariamente. Las coordenadas específicas (latitud y longitud) donde se ubiquen los centros de las zonas industriales se definieron como las coordenadas de las “fuentes putativas de contaminación”.

Para el análisis de proximidad a fuentes de contaminación industrial (objetivo específico 3), la distancia y dirección entre cada “fuente putativa” y los centroides de los sectores censales se calcularon usando las herramientas de cálculo de distancia (en metros) y ángulo (en grados geodésicos) de ArcGIS ® (118). Las distancias se convirtieron a kilómetros (km) y los ángulos a grados cardinales para facilitar las interpretaciones. El mapa del AMB con georreferenciación de manzanas se obtuvo de la herramienta de datos cartográficos Geoportal del DANE (119) y los

datos espaciales se crearon en ArcGIS® usando la proyección de Colombia en modo Custom Azimuth Equidistant y Datum WGS 1984.

### ***Datos de fuentes de contaminación atmosférica de origen industrial***

Las áreas industriales se identificaron con base en el plan de ordenamiento territorial (POT) y los inventarios industriales existentes en la autoridad ambiental local, la Corporación para la Defensa de la Meseta de Bucaramanga (CDMB). Se obtuvieron los registros industriales por tipo de industria y se identificarán junto con el POT la ubicación de las áreas industriales más importantes. Se consultaron también los registros o estudios de emisiones industriales disponibles con el fin de conocer y comparar la estimación de emisión anual total de contaminantes a la atmósfera en cada uno de los centros industriales identificados. El punto central (centroide) de cada área industrial identificada, se usó como la ubicación de la “fuente putativa de contaminación industrial” y se calculó como centro geográfico de la zona georeferenciado en coordenadas de latitud y longitud.

## **7.5 ANÁLISIS DE DATOS**

Para la identificación de clústeres de CI y el análisis de proximidad a fuentes industriales se realizó análisis descriptivos, pruebas de hipótesis y modelos multivariados.

**7.5.1 Análisis descriptivo.** Se calcularon tasas específicas de incidencia de CI anual y acumulada por comuna y sector censal para el análisis. Se usaron como denominadores de población de las tasas anuales y acumuladas las estimaciones de población DANE para cada unidad geográfica. Se calcularon tasas estandarizadas por edad y sexo y sus intervalos de confianza del 95%, utilizando el método directo y como población estándar usó la población de Colombia por grupos quinquenales según Censo DANE 2005. Los intervalos de confianza del 95% para cada unidad geográfica se usaron para identificar áreas con tasas estadísticamente

mayores cuando la tasa del AMB, según el tipo de análisis, estuvieron por debajo del límite inferior del intervalo de confianza de dicha área.

Teniendo en cuenta que la población de niños puede diferir ampliamente por unidad geográfica, algunas tasas pueden estar mejor estimadas que otras y el verdadero patrón de riesgo de CI puede no verse claramente por este efecto. Por esta razón, se realizó mediante una técnica de suavización bayesiana el cálculo de una razón de morbilidad estandarizada (SMR, por sus siglas en inglés) de la incidencia de CI para reducir la heterogeneidad en la estimación del riesgo de CI. Los casos esperados por unidad geográfica fueron calculados usando como referencia la tasa de incidencia específica general del AMB. Las tasas específicas, estandarizadas y SMR bayesianas se calcularon en Stata 14 ® y luego se visualizan en mapas cloropeth usando ArcGIS 11 ®.

**7.5.2 Análisis bivariado.** Los métodos de detección de clústeres basados en pruebas de hipótesis han demostrado mejor poder para identificar la presencia de clúster de enfermedades comparados con los intervalos de confianza del 95% de las tasas, especialmente cuando el tamaño del clúster es relativamente pequeño (120). Las pruebas que evalúan la presencia de clústeres de manera general en un área geográfica se llaman pruebas de hipótesis focalizadas no localizadas y las que evalúan la presencia de clústeres alrededor de una ubicación específica (por ejemplo una fuente de emisión de contaminación) se llaman pruebas focalizadas localizadas (74)(74)(121).

Para la identificación de clústeres espaciales de CI en el AMB entre 2000 y 2015 (objetivo específico 2) se usó la prueba focal no localizada de escaneo espacial circular de Kulldorff (79) teniendo como medida de frecuencia la tasa de incidencia acumulada de CI por sector censal. La prueba de escaneo circular crea ventanas circulares sucesivas y calcular la razón de verosimilitud de casos observados y

esperados dentro y fuera de los círculos. La hipótesis nula de esta prueba es que el riesgo de la enfermedad es igual dentro y fuera del círculo (122).

Para la identificación de clúster de CI en el AMB entre 2000 y 2015 alrededor de puntos de contaminación industrial identificados (objetivo específico 3) se usaron tres pruebas de hipótesis distintas. La primera es la misma prueba de escaneo espacial circular de Kulldorff pero en su versión focal localizada (122) teniendo como punto de referencia o “fuente putativa” las coordenadas del centroide de las áreas industriales identificadas en el AMB. La prueba de escaneo espacial circular de Kulldorff en sus versiones focal localizada y no localizadas se implementó usando el software SaTSCan 9.1 ® con un modelo de distribución de probabilidad de tipo Poisson, escaneando por tasas altas y con un tamaño de clúster máximo del 25% de la población a riesgo.

La segunda prueba de hipótesis focal localizada para detección de clústeres alrededor de las áreas industriales identificadas es la prueba de Stone. La prueba de Stone evalúa si el riesgo de una enfermedad (en este caso CI) se altera con la distancia a la fuente putativa (en este caso la ubicación de las áreas industriales). La hipótesis nula de esta prueba es que los riesgos relativos son constantes en todas las áreas geográficas y la hipótesis alterna es que hay una tendencia decreciente en el riesgo de la enfermedad a medida que la distancia a la fuente putativa incrementa, es decir, a mayor distancia de la fuente menor riesgo de la enfermedad (80). Esta prueba se implementó usando el paquete de programación “DCluster” codificado en el software R (123) con la siguientes especificaciones: se utilizará como offset el logaritmo de los casos esperados por área geográfica, un modelo de distribución de tipo Poisson y un modelo de 999 simulaciones para estimar los valores p de la prueba.

La tercera prueba de hipótesis focal localizada para analizar el objetivo 3 fue la prueba de puntaje direccional de Lawson. Esta prueba se usa para evaluar la

variación en dirección de los clústeres usando un estadístico de puntaje para un único parámetro que tiene una distribución de Chi<sup>2</sup> con un grado de libertad (73). Esta prueba usa los casos observados y esperados en cada unidad geográfica y el coseno del ángulo ( $\Theta - \mu$ ), que es el ángulo entre la fuente de contaminación y el ángulo promedio. El ángulo promedio  $\mu$  es estimado bajo la hipótesis nula de que no hay ningún clúster y se estima con base en la información de vientos y dispersión de contaminantes, específicamente la dirección del viento dominante en el punto de la fuente de contaminación. El cálculo de esta prueba se desarrolló en una hoja de cálculo de Microsoft Excel ®.

**7.5.3 Análisis multivariable.** La estimación de modelos de regresión multivariable permite la evaluación de efectos combinados de variables espaciales (como distancia y dirección) que son de particular importancia para el análisis de clústeres alrededor de fuentes putativas de contaminación atmosférica como el del objetivo específico 3 (77)(124). Para la estimación de modelos de regresión multivariable con datos espaciales se usó el enfoque propuesto por Lawson (125)(126). En primer lugar, se comenzó por describir la distribución de la variable dependiente, en este caso los casos observados acumulados de CI por sector censal, para verificar si la distribución de los datos sigue una distribución de tipo Poisson. En el modelo Poisson básico o nulo, se usa como offset el log de los casos esperados basados en el número de población por área geográfica. Posteriormente, se van incluyendo al modelo multivariable las funciones espaciales (distancia, dirección y sus interacciones) utilizando un modelo de las siguientes especificaciones:

$$\text{Log}(E[Y_i]) = \log E + \beta_0 + \beta_1(X_1) + \beta_2(X_2) + \beta_3(X_3) + \beta_4(X_1 * X_2) + \beta_5(X_1 * X_3)$$

con  $Y_i \sim \text{Poisson}(E[Y_i])$

Donde,

$Y_i$  = conteo de casos observados de CI en área geográfica  $i$

$$\text{Log}(E[Y_i]) = \log \text{ del valor esperado de } Y_i$$

$\log E$  = término offset con  $E$  = casos esperados basados en la tasa de incidencia global en la ciudad

$\beta$  = coeficiente de parámetro de regresión para funciones espaciales

$X_1$  = función especial de distancia desde la fuente de contaminación industrial (fuente putativa) hasta los centroides de las unidades geográficas

$X_2$  = función especial de dirección usando el seno del ángulo desde la fuente de contaminación industrial (fuente putativa) hasta los centroides de las unidades geográficas

$X_3$  = función especial de dirección usando el coseno del ángulo desde la fuente de contaminación industrial (fuente putativa) hasta los centroides de las unidades geográficas

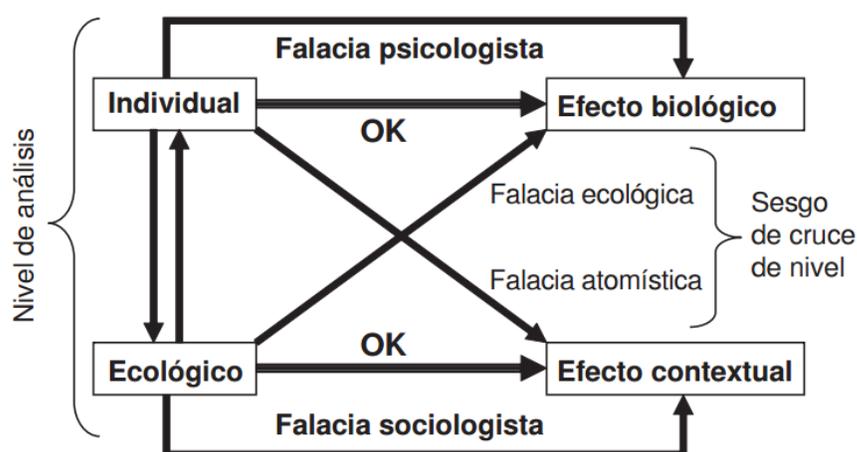
Estos modelos lineares generalizados (GLM, por sus siglas en inglés) multivariable para CI se construyeron por separado para cada fuente putativa de contaminación industrial, evaluando el efecto independiente de la distancia y la dirección. Luego, se incluyó una combinación de efectos de distancia y dirección en el mismo modelo para evaluar si los efectos de distancia pueden variar en direcciones específicas de la fuente putativa (77)(115)(116). Finalmente, los efectos de las funciones espaciales se ajustaron por la condición socioeconómica de los sectores censales medida por medio de la variable estrato socioeconómico predominante de las manzanas que conforman cada área. El estrato socioeconómico de los barrios se obtuvo del departamento de planeación de cada municipio y se calculó predominante para sector. El criterio de información de Akaike (AIC, por sus siglas en inglés) y la “deviance” de los modelos potenciales se usaron como los parámetros para la selección de modelos. Se estimaron los residuales de los modelos y se evaluó la autocorrelación espacial de los mismos usando el coeficiente de Moran. Estos análisis serán realizados utilizando los softwares Stata® y ArcGIS®.

**7.5.4 Análisis de sensibilidad.** Se recontactó una submuestra de los casos, un 50% de esta fueron casos sin información del lugar de residencia al momento del diagnóstico en el RPC-AMB, de los que se obtuvo información del lugar de residencia y el otro 50% de casos con información de residencia previa. Se indago por la movilidad en los dos años previos al momento del diagnóstico. Con esta información, se estimó la proporción de mala clasificación en la submuestra, la cual es de utilidad para conducir un análisis de sensibilidad por mala clasificación de la exposición.

## 8. EVALUACIÓN CRÍTICA DEL PROTOCOLO

Se ha descrito que los estudios ecológicos son susceptibles de diversos sesgos y la llamada falacia ecológica. Pero en epidemiología, son las preguntas de investigación las que determinan el mejor diseño metodológico que conduce a los investigadores a la resolución de los interrogantes planteados. En este caso particular, por las características descritas y propias de la exposición ambiental, la contaminación del aire representa un fenómeno, que más allá del individuo, tiene una relación con una población determinada; por lo que el diseño ecológico es uno de los más apropiados, aceptados y usados para abordar temas de epidemiología ambiental. Con respecto a la falacia ecológica, no es una debilidad inherente del método de este tipo de estudios, es más una consecuencia de interpretaciones equivocadas de los resultados de una investigación donde la unidad de observación es un grupo de individuos, pero llevan las conclusiones al nivel del individuo, siendo este cruce de niveles lo que produce la falacia. Es preciso recordar que cualquier diseño es susceptible de falacia como se aprecia en la figura 4 (127).

Figura 4. Niveles de análisis de los estudios epidemiológicos y falacias potenciales durante la inferencia causal



Fuente: Idrovo AJ. 2011

Dentro de las limitaciones del proyecto está la posibilidad de sesgo de clasificación de la exposición, esto dado porque el cáncer es una enfermedad con periodos de latencia prolongados y no conoceremos con exactitud el tiempo que llevan los niños residiendo en el lugar reportado por el RPC-AMB, por lo cual no se podría asegurar que el tiempo de residencia haya sido suficiente para activar las susceptibilidades individuales con la consecuente activación de los mecanismos carcinogénicos. Sin embargo, como se mencionó en apartados anteriores, el periodo de latencia del CI no es igual que en los adultos, y a los periodos de exposición a los agentes externos y de latencia ocurren en un tiempo menor.

Por otro lado, la correcta evaluación de la exposición es fundamental en todos los estudios que evalúan exposiciones ambientales; lo deseable es siempre contar con las mejores y más exactas mediciones de la exposición y de esta manera aumentar el poder del estudio para encontrar asociaciones. Sin embargo, no siempre es posible acceder a este nivel de información y en otros casos, las mediciones más exactas son más costosas lo que limita su ejecución y reduce el número de personas que pueden ser evaluadas.

En este proyecto es confiable la información con respecto a que los casos llevan 6 meses o más residiendo en el AMB, pero no es igual para la residencia exacta de cada participante, lo que puede reducir la validez de los resultados por un sesgo de mala clasificación de la exposición. Por esta razón, las estimaciones de movilidad obtenida de los casos recontactados permitió aproximarse a la proporción de mala clasificación, lo que permite realizar un análisis de sensibilidad por mala clasificación.

El análisis de mala clasificación propuesto es elaborado por validación de los datos de una submuestra de la misma población, el cual es el enfoque más recomendado para este tipo de análisis. Asimismo, se planteó un análisis de sensibilidad busca determinar si la significancia de los resultados se ve alterada por los parámetros de

búsqueda de las ventanas de escaneo, tales como radios máximos de clúster y porcentaje de la población a riesgo. Como resultado de lo anterior, se podrá discutir alrededor de la robustez de los resultados de esta investigación.

## 9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto de investigación estuvo anidado en el estudio “IDENTIFICACIÓN DE CLUSTERS DE CÁNCER INFANTIL Y ANÁLISIS DE SU RELACIÓN CON EXPOSICIÓN A FUENTES INDUSTRIALES DE CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA EN COLOMBIA”. El cual fue aprobado el 10 de octubre de 2017 por COLCIENCIAS, por el comité de ética de la Universidad Industrial de Santander y cumple con la normatividad vigente nacional e internacional para la investigación en seres humanos. Se ejecuta por la Universidad Industrial de Santander y lo lidera la investigadora principal, la Dra. Laura Andrea Rodríguez Villamizar. Usa una fuente secundaria de datos, otorgados por el director del Registro Poblacional de Cáncer – Área metropolitana de Bucaramanga (RPC-AMB).

Específicamente, este proyecto —con datos de 2000 a 2015— fue el encargado de desarrollar para el área geográfica de Bucaramanga los objetivos específicos dos, en su análisis espacial; y tres del proyecto macro mencionado. Los objetivos dos y tres son: identificar clúster espacio-temporales de cáncer infantil entre 2000 y 2015 en tres ciudades de Colombia: Cali, Medellín y Bucaramanga; y analizar la relación entre la distribución espacial de cáncer infantil y la proximidad a fuentes de contaminación industrial urbana en las tres ciudades mencionadas.

La IARC (por sus siglas en inglés de International Agency for Research on Cancer), grupo que hace parte de la Organización Mundial de Salud (OMS), establece que los RPC no pueden funcionar bajo restricciones del consentimiento informado, dado que la información no es recolectada directamente de los pacientes, sino a partir de fuentes secundarias; por lo tanto, resulta imposible solicitar dicho consentimiento informado.

El RPC es un instrumento importante de salud pública, sin el cual, las estrategias de control del cáncer se verían obstaculizadas (128). En Colombia desde 2014, se debe reportar de manera obligatoria a la Cuenta de Alto Costo la información general relacionada con los servicios prestados para el diagnóstico, el tratamiento y la rehabilitación de los pacientes; esto no garantiza ni la calidad de los datos ni la exhaustividad de la notificación. Lo que hace, es proporcionar una cierta protección legal para los responsables de los datos.

Aunque los datos del RPC-AMB son considerados de alta calidad, cuando no se encontraron datos de la dirección de residencia al momento del diagnóstico en el RPC-AMB, se gestionó el recontacto con el cuidador del menor por medio del médico tratante. En ese escenario, se solicitó al médico tratante del paciente la autorización para contactar a los padres del menor o los considerados representantes legales, quién abordó a la familia y preguntó si voluntariamente aceptaba que fueran contactados por los investigadores del proyecto y del RPC-AMB para obtener sus datos de dirección, los cuales se indagaron luego de la obtención de consentimiento informado.

En este caso, se explicó a los padres o representantes legales de los participantes en la investigación que los datos personales de los menores no serán usados de manera que se permita su identificación por parte de ninguna persona externa al grupo investigador y la publicación de cualquier resultado siempre será anónima (Anexo D). Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos y se prioriza la privacidad de los sujetos (Anexo C). Se realizaron un máximo de tres preguntas a los padres. La primera, la dirección de residencia al momento en el menor recibió el diagnóstico de cáncer. La segunda, si habían cambiado de residencia en los dos años inmediatamente anteriores al diagnóstico, si la respuesta era positiva, se solicitó que mencione la dirección de residencia anterior. No se necesitó obtener información directamente del menor de edad, debido a que no sería confiable por memoria.

El desarrollo de este proyecto de investigación se ajusta a los principios del informe Belmont, pautas CIOMS y a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos; se protegerá la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participaran en la investigación y se protegerá la privacidad, integridad y anonimato del individuo, sujeto de investigación (129). La base de datos facilita por el proyecto macro para esta investigación, no incluye el nombre o los números de identificación de los sujetos, se emplean códigos, lo cual se suma a las garantías descritas.

De acuerdo el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de salud, el tipo de riesgo de esta investigación corresponde a una investigación sin riesgo (130), debido a que se manejarán los datos del estudio IDENTIFICACIÓN DE CLUSTERS DE CÁNCER INFANTIL Y ANÁLISIS DE SU RELACIÓN CON EXPOSICIÓN A FUENTES INDUSTRIALES DE CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA EN COLOMBIA; asimismo, no se intervino sobre ningún tipo de decisiones médica y no se manipularon variables de los sujetos de algún tipo (biológicas, fisiológicas o psicológicas).

## 10. RESULTADOS

### 10.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO CÁNCER INFANTIL

Entre 2000 y 2015, 679 niños menores de 15 años con edad mediana de 6 años (RI 3 - 11 años) fueron diagnosticados con algún subtipo de CI en el AMB. El 43,89% eran niñas. La mediana de diagnóstico anual fue de 44 casos (RI 38,5 – 46 casos). Los dos municipios con mayor proporción de casos fueron Bucaramanga (54,05%) y Floridablanca (25,77%). Los tipos de cáncer más comúnmente diagnosticados fueron: 1) las leucemias, enfermedades mieloproliferativas y enfermedades mielodisplásicas (38,29%); 2) las neoplasias del sistema nerviosos central y neoplasias intracraneales e intraespinales (16,05%); 3) los linfomas y neoplasias reticuloendoteliales (13,4%). En la tabla 3 se presentan las características de la población según sexo.

La tasa de incidencia (TI) específicas acumulada en el AMB para el periodo es de 158,12 casos por millón niños menores de 15 años, variando de una tasa máxima anual en 2013 de 195,62 casos por millón a una tasa mínima en el 2000 de 103,53 casos por millón. La TI estandarizada por edad-sexo (TIEES) acumulada en el AMB fue de 158,92 (IC 95%: 147,18 – 171,34); según los IC 95% que las TIEES acumulada del municipio de Bucaramanga fue significativamente mayor que la de Girón y Piedecuesta. En relación con las TIEES anuales, se halló que para 2003 y 2015 fue significativamente menor para Girón que para el municipio de Bucaramanga (Anexo E).

En la tabla 4 se presentan las TI acumuladas específicas y estandarizadas por edad para cada sexo para el AMB y cada uno de sus municipios. No hubo diferencias dentro de los municipios entre niños y niñas; la TI estandarizada acumulada en niños fue significativamente menor en Girón y Piedecuesta con respecto a Bucaramanga y Floridablanca.

Tabla 3. Características de población de casos de cáncer de infantil en el AMB según sexo, 2000-2015

Variable	Femenino n(%)	Masculino n(%)
<b>Edad (años)</b>	6 (3 – 11) *	6 (3 – 10) *
<b>Categorías de edad</b>		
0-4 años	113 (38,92)	147 (38,58)
5 a 9 años	88 (29,53)	122(32,02)
10 a 14 años	97 (32,55)	112 (29,4)
<b>Municipio</b>		
Bucaramanga	155 (52,01)	212 (55,64)
Floridablanca	73 (24,5)	102 (26,77)
Piedecuesta	33 (11,07)	32 (8,4)
Girón	37 (12,42)	35 (9,19)
<b>Año diagnóstico</b>		
2000	11 (3,69)	18 (4,27)
2001	21 (7,05)	21 (5,51)
2002	16 (5,37)	26 (6,82)
2003	14 (6,38)	25 (6,56)
2004	19 (6,38)	33 (8,66)
2005	19 (6,38)	18 (4,27)
2006	21 (7,05)	23 (6,04)
2007	21 (7,05)	25 (6,56)
2008	25 (8,39)	21 (5,51)
2009	23 (7,72)	22 (5,77)
2010	22 (7,38)	25 (6,56)
2011	22 (7,38)	22 (5,77)
2012	17 (5,7)	28 (7,35)
2013	22 (7,38)	28 (7,35)
2014	10 (3,36)	27 (5,45)
2015	15 (5,03)	19 (4,99)
<b>Grupo ICCC-3</b>		
I) Leucemias	105 (35,23)	155(40,68)
II) Linfomas	34 (11,41)	57 (14,96)
III) Sistema Nervioso Central	51 (17,11)	58(15,22)
IV) Neuroblastomas	5 (1,68)	9 (2,36)
V) Retinoblastoma	9 (3,02)	14 (3,67)
VI) Tumores renales	17 (5,7)	16 (4,2)
VII) Tumores hepáticos	2 (0,67)	5 (1,31)
VIII) Tumores de hueso maligno	11 (3,69)	18 (4,72)
VIII) Tumores tej. blandos-sarcomas extraóseos	21 (7,05)	18 (4,72)
IX) Tumores células germinales	11 (3,62)	10 (2,62)
X) Neoplasias epiteliales-melanoma maligno	19 (6,38)	11 (2,89)
XI) Otras neoplasias	13 (4,36)	10 (2,62)

\*Mediana (RI) - ICCC-3 : clasificación internacional de CI – tercera versión - Proporciones por columnas

El AMB se divide en 151 sectores censales DANE, en 121 (80,13%) de ellos se presentó al menos un caso de CI durante 2000-2015. Las TI específicas

acumuladas entre los sectores con casos variaron entre una mínima de 36,72 casos por millón a un máximo de 866,35 casos por millón, con una mediana de 177,04 (RI:103,1 – 259,7). Para las TIEES se encontró que los valores en los sectores estuvieron entre 33,78 casos por millón (IC 95%: 4,09 – 125,89) hasta 795,67 (IC 95: 20,14 – 4650,31), con una mediana de 179,18 (RI: 103,2 – 263,6). Un sector censal ubicado en el municipio de Bucaramanga, el 680011000000000305, tuvo la TIEES acumulada significativamente mayor que la TIEES acumulada del AMB; por otro lado, cuatro sectores censales, tres de ellos en el municipio de Piedecuesta, tuvieron TI ajustadas globales significativamente menores que la del AMB (Anexo F).

Tabla 4. Tasas de incidencia acumuladas para el AMB y sus municipios según sexo, 2000-2015

Lugar	Específica por millón niños menores de 15 años		Estandarizada por edad por millón niños menores de 15 años			
	Femenino	Masculino	Femenino	IC 95%	Masculino	IC 95%
AMB	141,72	173,85	142,35	(126,60 – 159,43)	174,76	(157,64 - 193,23)
Bucaramanga	156,44	203,30	157,01	(133,24 – 183,79)	203,97	(177,31 – 233,51)
Floridablanca	140,89	190,69	142,32	(111,33 – 179,24)	193,29	(157,41 – 234,87)
Girón	110,23	103,31	110,33	(77,25 – 152,76)	103,29	(71,94 – 143,66)
Piedecuesta	120,27	110,30	120,67	(83,06 – 169,46)	109,80	(75,09 – 155,04)

Las SMR bayesianas en los sectores censales variaron de 0,63 a 1,49 (mediana: 1,02, RI: 0,87 - 1,14). En los Anexos G, H e I se presentan los mapas coropléticos de las tasas específicas, estandarizadas y las SMR bayesianas de la incidencia de CI en el AMB en el periodo de estudio.

## **10.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO FUENTES INDUSTRIALES**

La Corporación de Defensa de la Meseta de Bucaramanga (CDMB) es el ente encargado de tramitarlos permiso de emisiones atmosféricas para las fuentes fijas en el AMB, fue quién brindó la información de las fuentes industriales. El inventario incluyó un total de 38 fuentes industriales fijas, el 78,95% estaban constituidas antes del año 2000, 7,89% en el 2004 y 13,16% entre 2007 a 2009.

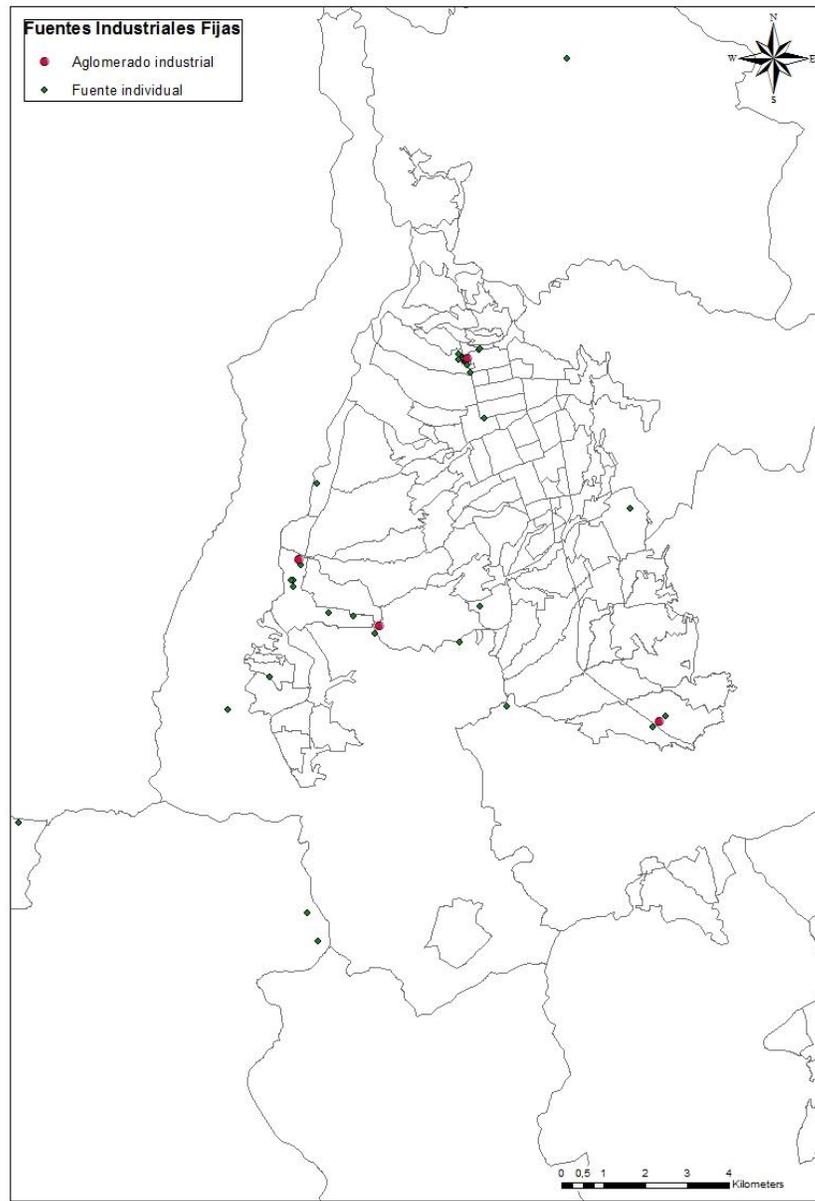
Se identificaron cuatro puntos principales de aglomeraciones industriales, a los cuales se le calculó el centroide y las coordenadas respectivas; estos puntos de aglomeración fueron usados como fuente de exposición para los análisis posteriores. El primer aglomerado, denominado “fuentes industriales vía Bucaramanga-salida al mar” y que para efectos de este estudio será referenciado como aglomerado industrial A tiene latitud 7,138530546 y longitud -73,13197221, ubicado en el sector censal 680011000000000306. El segundo aglomerado denominado “fuentes industriales vía Chimitá-Girón”, que será referenciado como aglomerado industrial B tiene una latitud de 7,095961661 y longitud -73,16810226, ubicado en el sector censal 683071000000000001. El tercer aglomerado denominado “fuentes industriales vía Bucaramanga-Girón”, que se referencia como aglomerado industrial C tiene latitud 7,081772454 y longitud -73,15087541, ubicado en el sector censal 6800110000000001196. El cuarto aglomerado denominado “fuentes industriales vía Bucaramanga-Floridablanca”, que se referencia como aglomerado industrial D tiene latitud 7,06152597 y longitud -73,09061454, ubicado en el sector censal 682761000000000009. En la figura 5 se representan las 38 fuentes industriales y los cuatros aglomerados industriales estimados.

## **10.3 PRUEBAS DE HIPÓTESIS**

Del total de casos 598 (88,07%) contaban con datos para georeferenciación. La prueba focal no localizada de escaneo circular de Kulldorff identificó un clúster de

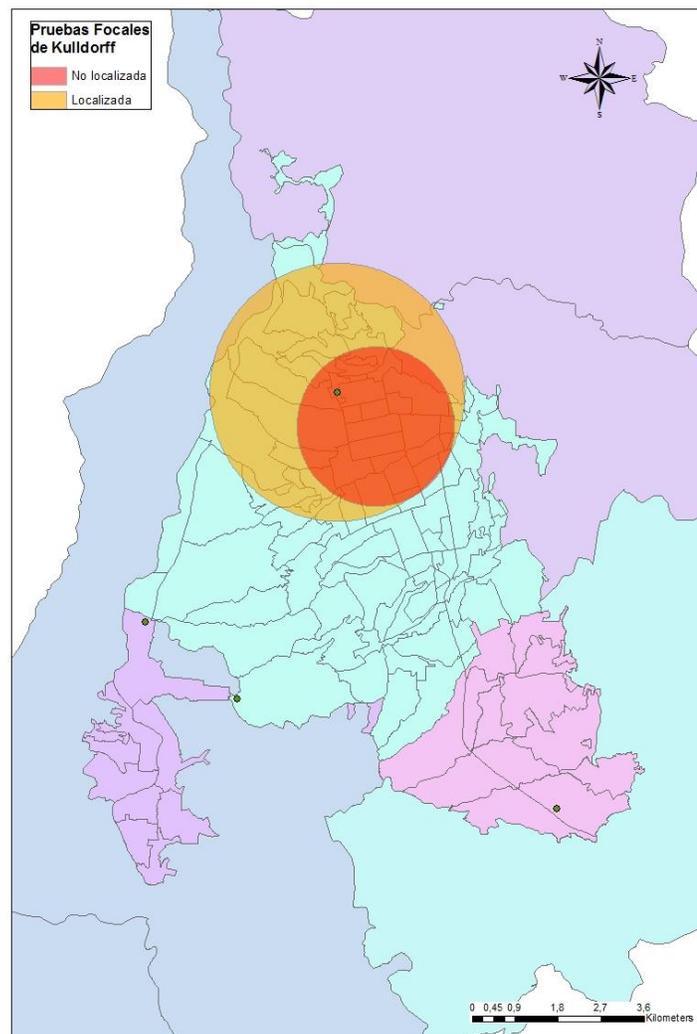
casos de CI estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ), el cual tenía un radio de 1,64 km e incluyó 26 sectores censales del municipio de Bucaramanga. En esta área la población a riesgo fue de 27845 niños, el número de casos esperado era de 61 y se observaron 100 casos de CI; el riesgo relativo estimado fue de 1,77.

Figura 5. Ubicación en los sectores censales DANE del AMB de las fuentes industriales fijas y conglomerados industriales incluidas en este estudio



Alrededor del aglomerado industrial A, la prueba focal localizada de Kulldorff halló un clúster significativo ( $p:0,001$ ) con 2,65 km de radio e incluyó 41 sectores censales del municipio de Bucaramanga. En esta área la población a riesgo fue de 52805 niños, el número esperado de casos era de 115,7 y se observaron 150; el riesgo relativo estimado fue de 1,4. No se hallaron clústeres significativos alrededor de los otros tres puntos de aglomerados industriales con esta prueba. En la figura 6 se representa geográficamente donde se detectaron los clústeres espaciales.

Figura 6. Ubicación geográfica de los clústeres espaciales de casos incidentes de cáncer Infantil entre 2000-2015 detectados por las pruebas focales de Kulldorff



La prueba de Stone no detectó clústeres significativos para los puntos de aglomerados industriales. El puntaje direccional de Lawson fue significativo desde los aglomerados industriales A, B y C. La tabla 5 resume los resultados de las tres pruebas focales localizadas para los cuatro puntos de fuentes industriales.

Tabla 5. Resultados pruebas focales localizadas para los puntos de fuentes fijas industriales del AMB, 2000-2015

Puntos industriales	Prueba de escaneo espacial circular de Kulldorff		Test de evaluación del efecto de disminución de la distancia de Stone		Test de puntaje direccional Lawson	
	<i>Estadístico</i>	<i>p</i>	<i>Estadístico</i>	<i>p</i>	<i>Estadístico</i>	<i>p</i>
<b>A</b>	5,89	0,001	2,44	0,09	6,82	0,01
<b>B</b>	No clúster detectado		1,02	0,89	13,17	<0,001
<b>C</b>	0,002	0,86	1,45	0,25	6,93	0,01
<b>D</b>	2,11	0,08	1,19	0,29	0,94	0,33

**10.3.1 Pruebas de hipótesis para casos de leucemia.** Del total de 679 casos de CI, 260 (28,29%) hicieron parte del grupo 1 de la tercera versión de la clasificación internacional de CI (ICCC-3), que corresponde a las leucemias y enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas. De estos se tuvo información para georreferenciación del 89,23%. Se aplicaron las pruebas focales de Kulldorff en su versión no localizada y localizada y se detectó un clúster espacial de casos de leucemia significativo en cada una de estas pruebas.

La prueba no localizada identificó un clúster de casos de CI estadísticamente significativo ( $p: 0,03$ ), con radio de 3,46 km e incluyó 44 sectores censales del municipio de Bucaramanga. El número de casos esperado era de 58 y se observaron 83 casos de CI; el riesgo relativo estimado fue de 1,69. La prueba localizada identificó un clúster con radio de 0,4 km ( $p:0,05$ ), casos observados de 5, casos esperados de 2, riesgo relativo de 3,85 e incluyó solo dos sectores censales el 680011000000000306 (sector del aglomerado industrial A) y 680011000000000305.

## 10.4 ANÁLISIS MULTIVARIABLE

Inicialmente, se evaluó la independencia de las observaciones mediante el coeficiente de Moran que avalúa la autocorrelación espacial. La hipótesis nula de la prueba de Moran es que el número de eventos se distribuye aleatoriamente entre las características del área espacial de estudio, es decir, que no hay una autocorrelación espacial entre ellas. El coeficiente de Moran para el número de eventos de CI fue de 0,059 ( $p < 0,001$ ), lo que significa que hay una baja autocorrelación espacial entre los sectores censales y por lo tanto podemos suponer la independencia de la medida.

La distribución de los datos fue explorada para definir que fuera la apropiada para el modelo Poisson planteado. La variable de desenlace en este caso es la SMR, la cual tiene una media casi igual a la varianza (media:1,09; varianza:1,00). Se realizó la prueba asintótica  $O_2$  que resultó en un estadístico de -0,736, se distribuye como una Z, a un alfa de 0,05 el valor crítico de esta prueba es 1,96, por tanto, no se rechaza la hipótesis nula; por lo cual, tomando en consideración esta prueba, la media y la varianza de la variable de desenlace, el supuesto de distribución tipo Poisson es razonable.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, seleccionar un modelo Poisson fue el enfoque más apropiado según la distribución de la variable de respuesta de este estudio. Las variables independientes incluidas mostraron significancia en las pruebas de hipótesis para la presencia de un posible clúster de casos de CI. Por consiguiente, se modeló: 1) la distancia desde el centroide del aglomerado industrial a los centroides de los sectores censales y 2) la dirección predominante del viento desde el aglomerado industrial, el cual sus componentes se determinaron en términos de seno y coseno del ángulo de la línea de distancia con el eje vertical, que en análisis geográfico da cuenta de los componentes geográficos de longitud y latitud, respectivamente.

Los modelos soportan el hallazgo de un efecto significativo de la distancia sobre el SMR. En la tabla 6 se presentan los coeficientes estimados, errores estándar, valores de p, criterio de información de Akaike (AIC), criterio de información bayesiano (BIC) y deviance de los modelos.

Tabla 6. Resultados de los modelos Poisson para evaluación de las funciones de distancia y dirección para los casos de CI en el AMB alrededor del aglomerado industrial A, 2000-2015

Modelo	Variable	Aglomerado industrial A					
		Coeficiente	SE	Valor p	Deviance	AIC	BIC
<b>Distancia</b>	Distancia	-0,00003	0,0000	<0,001	224,16	4,11	-517,41
<b>Efecto de la dirección</b>	Latitud	-0,137	0,070	0,853	228,51	4,15	-508,05
	Longitud	0,306	0,941	0,001			
<b>Distancia y efecto de la dirección</b>	Distancia	-0,00003	0,0000	<0,001	209,69	4,04	-521,86
	Latitud	-0,124	0,077	0,109			
	Longitud	0,324	0,933	0,001			
<b>Distancia y efecto de la dirección con términos de interacción</b>	Distancia	-0,0001	0,0000	0,01	198,01	3,99	-523,51
	Latitud	-0,092	0,109	0,4			
	Longitud	-0,109	0,157	0,488			
	Distancia*Latitud	-0,00003	0,0000	0,422			
	Distancia*Longitud	0,00008	0,0000	0,001			
<b>Distancia y efecto de la dirección con términos de interacción ajustado por ESE</b>	Distancia	-0,0001	0,0000	0,004	169,38	4,03	-464,35
	Latitud	0,104	0,132	0,430			
	Longitud	-0,080	0,169	0,635			
	Distancia*Latitud	-0,0001	0,0000	0,052			
	Distancia*Longitud	0,00007	0,0000	0,01			
	Estrato socioeconómico	0,048	0,042	0,250			

Seno=Longitud Coseno=Latitud

El modelo que evaluó solamente el efecto direccional tuvo un resultado significativo para el efecto positivo de la longitud, lo que sugieren que el efecto dominante en sentido Este desde el aglomerado industrial A. El modelo que evalúa los efectos de la distancia y la dirección sugirió un efecto significativo al disminuir la distancia y direccional hacia el Este. A este modelo se le agregaron los términos de interacción

entre la distancia con los parámetros de dirección y se ajustó por el ESE y dieron como resultados valores de deviance menores que todos los modelos anteriores, por lo cual se considera el de mejor calidad. En ese último modelo se halló que el efecto al disminuir la distancia se mantuvo significativo, no siendo así para el efecto de la dirección (seno); los términos de interacción fueron significativos lo que significa que el efecto de distancia se modifica por el efecto direccional (es decir, cuanto menor es la distancia, más fuerte es el efecto direccional), los coeficientes de los términos de interacción negativo para distancia\*coseno y positivo para distancia\*seno orientan en que la direccionalidad predominante es en sentido SurEste.

En el diagnóstico del modelo, los residuos de Pearson, Deviance estandarizados y Ascombe cumplen el supuesto de distribución normal y media cercana a cero, siendo el residuo de Deviance estandarizados el que más se aproxima a este supuesto (media: -0,05 DE: 1,12). En el anexo J se presenta la evaluación de homocedasticidad, trazando los residuos de deviance estandarizados en función de la tasa estimada de CI del modelo; la mayoría de los puntos se encuentran entre -2 y 2, lo que significa que el modelo final ajustado es un buen modelo para los datos. Finalmente, el coeficiente de Moran para los residuos fue de 0,74 ( $p < 0,001$ ), lo que significa que hay una baja autocorrelación espacial de los residuos del modelo.

En el caso de los aglomerados industriales B, C y D los modelos multivariados ajustados por ESE que incorporaron los términos de interacción entre la distancia y la direccionalidad también fueron los que tuvieron los mejores criterios para ser el mejor modelo y en ninguno caso los modelos tuvieron resultados significativos para el efecto de la distancia o efecto direccional.

## 10.5 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

**10.5.1 Análisis de mala clasificación.** Inicialmente, se realizó un análisis de mala clasificación. Fueron re contactados 40 casos, de los cuales el 20 (50%) no tenían datos de georreferenciación en los folios del RPC-AMB y la otra mitad eran casos con datos completos que permitían la georreferenciación. En esta submuestra la edad mediana fue de 6 años (RI 2 - 9) y el 86,84% eran de ESE 1 a 3. Se indagó con respecto al cambio de vivienda en los últimos dos años previos al diagnóstico de CI. Del total, cuatro (10%) habían cambiado de vivienda en el año anterior al diagnóstico, de ellos uno era del subgrupo de casos sin datos previos de georreferenciación. De los cuatro casos con movilidad en el último año, dos había cambiado de vivienda dentro del mismo municipio, uno entre los municipios del AMB y uno a un municipio fuera del AMB. Un total de 22 (55%) niños residían en la misma vivienda desde el nacimiento.

**10.5.2 Análisis de sensibilidad pruebas focales de Kulldorff.** Por otro lado, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad tanto para la prueba focal no localizada como para la localizada. En los dos casos la metodología fue ejecutar el análisis con seis ventanas circulares de búsqueda con parámetros diferentes, con las siguientes especificaciones: radios de 0,5 km, 1 km, y 3 km y 5%, 10% y 25% de población, se utilizó distribución Poisson, parámetro de no superposición y nivel de significancia  $\leq 0.05$ . Con el objetivo de evaluar el efecto de usar diferentes parámetros geográficos para la identificación de clústeres espaciales con esta prueba.

En las pruebas no localizadas se identificó un clúster de casos de CI con significancia estadística, en la zona noroccidente de Bucaramanga, que se repitió en 5 de las 6 ventanas ejecutadas. En la ventana circular de 1km se identificaron 12 sectores censales que se extienden a 26 en la ventana de 3km y que fueron equivalentes al análisis con umbral de población a riesgo de 5% y 25%, respectivamente. En la tabla 7 se resumen los resultados de cada una de las

ventanas de búsqueda. En la figura 7 se observa con color rojo los sectores que fueron detectados repetidamente dentro de 5 clústeres, en amarillo los detectados dentro 3 clústeres y en verde los detectados dentro de 2 clústeres.

Tabla 7. Resultados de las ventanas con diferentes parámetros de búsqueda de clústeres focal no localizado en el AMB, casos incidentes de CI 2000-2015

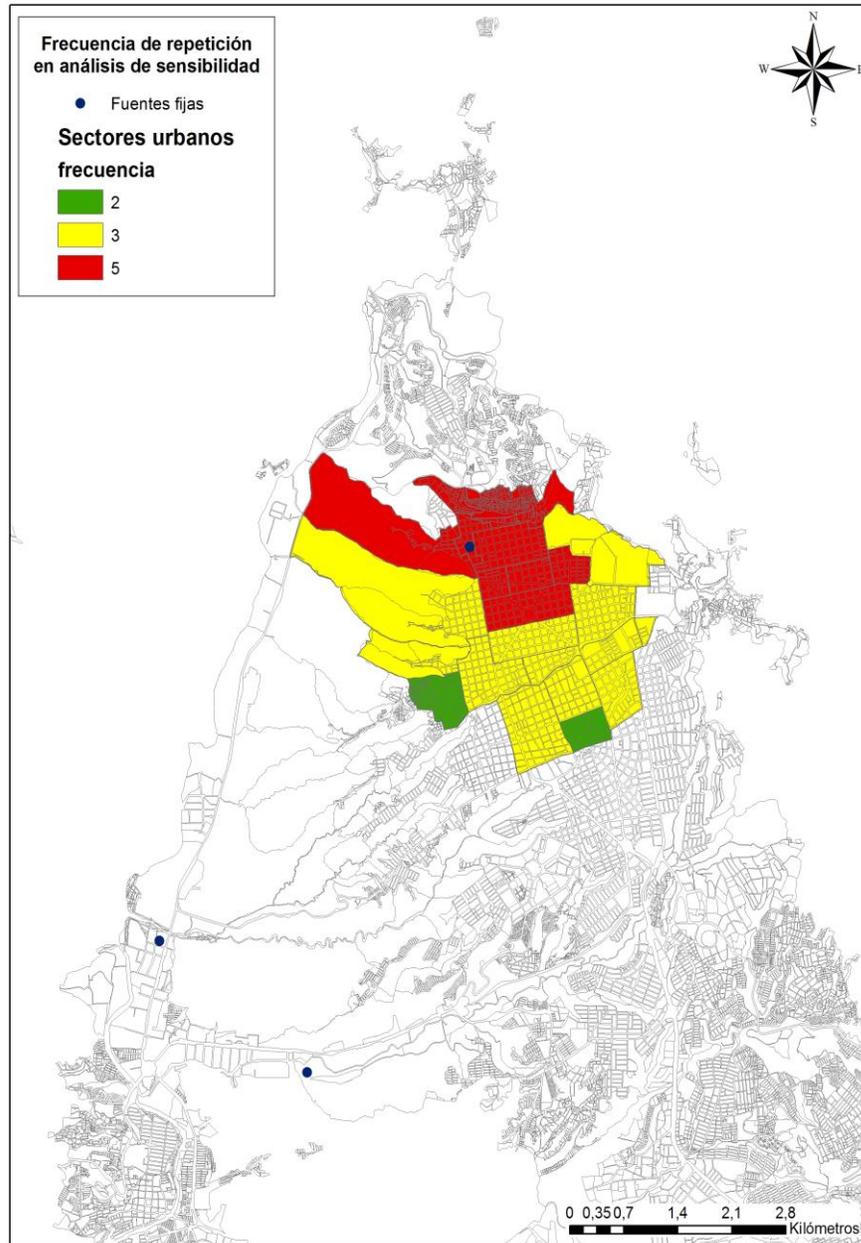
Ventana	Número de clústeres	Número de sectores	Casos observados	Casos esperados	RR	Valor p	Tasa de incidencia por 100000 niños <15 años
5%	1	12	48	27,34	1,83	0,03	355,6
10%	1	24	84	51	1,77	0,002	334,2
25%	1	26	94	56,52	1,8	<0,001	336,9
0,5 km	0	No detectado					
1 km	1	12	48	27,34	1,83	0,03	355,6
3 km	1	26	94	56,52	1,8	<0,001	336,9

En las pruebas localizadas con referencia en el aglomerado industrial A, en las seis ventanas de búsqueda se identificó un clúster espacial, hubo dos sectores censales que se siempre estuvieron presentes en los seis análisis ejecutados, el 680011000000000306 (Sector que corresponde al aglomerado industrial A) y el 680011000000000305. En la ventana circular de 0,5km se identificaron 2 sectores censales que se extienden a 41 en la ventana de 3km y que fueron equivalentes al análisis con umbral de población a riesgo de 5% y 25%, respectivamente. En la tabla 8 se resumen los resultados de cada una de las ventanas de búsqueda.

Tabla 8. Resultados de las ventanas con diferentes parámetros de búsqueda de clústeres focal localizado en el AMB, casos incidentes de CI 2000-2015

Ventana	Número de clústeres	Número de sectores	Casos observados	Casos esperados	RR	Valor p	Tasa de incidencia por 100000 niños <15 años
5%	1	2	9	2,85	3,19	0,01	689,8
10%	1	14	84	58,61	1,5	<0,001	313,4
25%	1	41	150	115,7	1,4	0,001	283,5
0,5 km	1	2	9	2,85	3,19	0,01	689,8
1 km	1	2	9	2,85	3,19	0,01	689,8
3 km	1	41	150	115,7	1,4	0,001	283,5

Figura 7. Sectores del AMB detectados dentro de los resultados de los seis análisis de clústeres focal no localizado mediante diferentes ventanas de búsqueda, casos incidentes de CI 2000-2015



## 11. DISCUSIÓN

En general, el AMB entre 2000 a 2015 las TI para CI son mayores que las tasas mundiales. La TI acumulada ajustada por edad-sexo para el periodo en el AMB fue mayor a las reportada por el World Cancer Report 2014 (2), donde se estimó que en el mundo las TI es de 10 por 100000, pero la tendencia de no hallarse diferencia entre las tasas entre niños y niñas si es concordante con lo hallado en el AMB. Con respecto a lo publicado por el RPC de Cali en 2013 (32), la TI ajustada de AMB y Cali no tienen diferencias significativas, solo el municipio de Girón tendría TI ajustadas de CI para este periodo significativamente menores. De la misma manera, los RPC de las dos ciudades registran el mismo orden en la frecuencia de presentación de los tipos de cáncer que se diagnostican según el ICC3-3 (32).

El registro de Cali es el más antiguo de Latinoamérica y cuenta con reconocimiento internacional (131)(132), al comparar los resultados de los datos aportados por el RPC-AMB con lo publicado por el RPC de Cali se encuentran similitudes en la incidencia de CI y las frecuencias de presentación de los diferentes tipos; esto corrobora la calidad y madurez del el registro del AMB y la solidez de los datos que aporta para la investigación que se realiza en esta región de Colombia. Aunque la dirección de residencia no es un dato indispensable durante la recolección de la información del RPC, las pérdidas de información de georreferenciación por parte del AMB fue del 25%, luego de la búsqueda activa por medio del médico tratante se logró acceder a la dirección de residencia al momento del diagnóstico del 89,92% de los casos. Lo que exhibe un trabajo acucioso y de calidad en el RPC-AMB y permitió tener una pérdida de solo 10% de los casos para el análisis espacial, lo que permite tener una muy buena representación de los casos poblacionales de CI para este trabajo.

Los hallazgos de este estudio sugieren que en el aglomerado industrial A los casos observados fueron mayores al número de casos esperados, agregándose en esta

área geográfica más allá de lo que se espera por azar. Estos resultados fueron estables desde los hallazgos del análisis descriptivo, donde las tasas del municipio de Bucaramanga y de un sector en particular, el 68001100000000305 tuvo la TIEES acumulada significativamente mayor que la TIEES acumulada del AMB y fue uno de los sectores que siempre estuvo dentro los clústeres identificados en las diferentes pruebas tanto de tipo focal no localizado y focal localizado; asimismo, de manera consistente ese mismo sector estuvo dentro del análisis de sensibilidad ejecutado y del clúster hallado en el subanálisis de clústeres espaciales con las pruebas de Kulldorff para los casos de Leucemia.

Teniendo en cuenta los resultados del subanálisis de clústeres para las leucemias, es posible que el clúster identificado incluye todos los tipos de CI correspondan a clústeres de leucemias agudas, ya que la mayor proporción de diagnósticos en esta población analizada corresponden a este tipo de CI. En diferentes partes del mundo, varios autores han encontrado la presencia de clústeres espaciales de leucemias en niños (84) (85) (86) (87) y otros los han asociado con proximidad con fuentes de emisión a contaminantes al aire (7) (89).

Como se mencionó los resultados para el área geográfica donde se ubicó el aglomerado industrial A fueron consistentes en todos los análisis realizados, excepto para la prueba de Stone la cual se ejecuta bajo el supuesto que en todo el radio, de manera simétrica, hay una tendencia decreciente en el riesgo de CI a medida que la distancia a la fuente aumenta(80). Sin embargo; como se observó en el análisis de sensibilidad, la mayoría de los sectores con aumento de casos observados y que generan la significancia del clúster espacial en la prueba de Kulldorff se ubican en una subregión de este y no se distribuyen de manera homogénea en todo el radio. Asimismo, la significancia en el puntaje direccional de Lawson y en el modelo Poisson que evaluó distancia y direccionalidad indican que existe la presentación espacial de los casos que se concentra mayoritariamente en una subregión del clúster debido a dirección media del viento (125). Por todo lo

anterior, cabe esperar que la prueba de Stone no fuera positiva teniendo en cuenta que la distribución de los casos dentro del área no es simétrica.

En relación con los resultados significativos en el aglomerado industrial B y C para el puntaje direccional de la prueba de Lawson, parecen ser hallazgos aislados que no se relacionaron con un mayor número de casos ya que las tasas de incidencia no fueron mayores para estas áreas geográficas, así como tampoco los resultados fueron consistentes con el análisis multivariable. Lawson en su trabajo de tesis doctoral pone en manifiesto la importancia de siempre evaluar la interacción entre la distancia al punto focal (fuente putativa, en este caso aglomerado industrial) y la direccionalidad (133), por lo cual esta prueba de hipótesis no tiene el sustento con otras pruebas para poder hacer conclusiones de los fenómenos que pueden estar ocurriendo en las zonas de los aglomerados industriales B y C. Otra posible explicación a este hallazgo es que existan facilidades geográficas o del terreno que propicien que las poblaciones de estas áreas se distribuyan predominantemente en ciertas direcciones; no obstante, estas consideraciones exceden los alcances de esta investigación.

En este punto cabe mencionar que en la literatura se ha discutido la limitación que tienen el supuesto de forma circular que tienen las pruebas de Kulldorff usadas en este estudio (124)(134)(135). Jacquez reflexiona respecto a si realmente esta es la forma en que esperamos que los casos de una enfermedad se distribuyan realmente (136). Estos clúster circulares en muchos casos generan que áreas del clúster espacial detectado correspondan a un falso positivo, ya que esas áreas con riesgos bajos no son parte genuina del clúster (134)(136). Jacquez plantea que el ideal es contar con softwares basados en una interpretación real del área geográfica y demografía poblacional, para así obtener mejorar la validez de los resultados de este tipo de análisis (136). Por esta razón, los resultados de esta investigación se soportan en el uso de diferentes pruebas de identificación de clústeres espaciales y pruebas de sensibilidad para dar robustez a los resultados obtenidos.

Asimismo, la utilidad de identificar clústeres espaciales de una enfermedad es controvertida (81)(73). No obstante, hay ejemplos exitosos en la literatura dentro de los que se citan el estudio de John Snow y el cólera (72), la fluorosis y caries dental (137) y la intoxicación con mercurio como causa de la enfermedad de Minamata (138). Para las enfermedades crónicas como el cáncer es más complejo llevar a cabo estos estudios; las enfermedades crónicas relacionadas con éxito a exposiciones específicas incluyen el clúster de cáncer de por exposición al asbesto relacionadas con la minería de vermiculita (139); el clúster de leucemias y linfomas y defectos de nacimiento por exposición a carcinógenos en el agua potable (73). Por tal razón, cuando un clúster de una enfermedad es detectado el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) propone un enfoque de cuatro etapas, donde la etapa final incluye proponer una investigación etiológica formal (140) y es la propuesta propone como paso siguiente a este proyecto.

La asociación espacial encontrada en esta investigación no debe tomarse como una relación causal entre las emisiones industriales de los aglomerados industriales A y los casos incidentes del clúster de CI en un área del municipio de Bucaramanga. En este caso la relación entre la exposición y el desenlace se modelaron con respecto a distancia a la fuente y direccionalidad del viento, pero la exposición a los contaminantes emitidos no pudo ser medida, ni determinada; lo que limita el alcance de los resultados. Asimismo, la evaluación retrospectiva de la exposición es difícil ya que suele involucrar diferentes cambios durante el periodo de estudio (73).

Diferentes estudios alrededor del mundo han coincidido en encontrar una asociación entre la exposición a la contaminación del aire y el cáncer infantil (7) (12) (46) (141), la mayoría con diseños ecológicos; este es el primero llevado a cabo en Latinoamérica, y todos convergen en ser cautelosos en sus conclusiones y recomiendan correlacionar con estudios a nivel individual. El problema principal con la inferencia ecológica es que durante el proceso de agregación de los datos se

reduce la información, y esta pérdida de información generalmente evita la identificación de los parámetros de interés (73).

Las recomendaciones del CDC para el estudio este diseño ecológico nos permite sugerir nuevas hipótesis de investigación ante la asociación espacial observada (73) (140). El aumento de casos de CI en esta área puede deberse por múltiples factores como la cercanía a vías de salida de la ciudad con alto flujo de vehículos de carga pesada de motores diésel, el cual el escape de este tipo de motor es clasificado dentro del grupo 1 de carcinogénicos por la IARC (38), el cual se ha encontrado asociado con el CI (90). Como también por el tránsito permanente de este tipo de automotores por esta zona, debido al cargue y descargue de mercancía en las fuentes industriales que se hallan en este aglomerado industrial. Asimismo, en esta área de aglomerado industrial la exposición puede no relacionarse con las emisiones al aire sino con la exposición ocupacional de los padres que residen cerca al lugar de trabajo; son varios los autores que han encontrado relación entre el cáncer infantil y la ocupación materna o paterna (43) (96) (142) (143) (144).

### ***Fortalezas y Limitaciones***

Dentro de las fortalezas se destacan los datos para clasificar los casos y el periodo que cubre 16 años en el cual se condujo esta investigación. Los RPC son considerados la mejor fuente de información para medir la carga de cáncer en un tiempo y región determinada (81) (128), el RPC-AMB es considerado de alta calidad por la IARC desde el año 2004 debido a la integridad, puntualidad y exactitud de los datos aportados, lo que se traduce en datos altamente estandarizados y confiables. Por lo cual, se considera adecuada la clasificación de la enfermedad en los casos incluidos en los análisis ejecutados.

Dentro de la metodología internacional propuesta para los RPC, se considera residente todo aquel que resida en el área de influencia del registro por un tiempo de 6 meses o más (128). Esto pudiera generar sesgo de mala clasificación de la

exposición por la movilidad de los casos por fuera del AMB. De la misma manera, estudios de enfermedades crónicas, como el cáncer, el período de inducción entre la exposición a un carcinógeno y el desarrollo de la enfermedad toma un periodo de tiempo considerable que hace posible que algunos miembros expuestos de una población ya no vivan en la comunidad donde se expusieron, lo que genera un recuento insuficiente de los casos. De manera contraria, un caso que incluido en el grupo de cáncer pudo haber estado expuesto a un carcinógeno por una exposición anterior en una región geográfica diferente, lo que resultó en un conteo excesivo de casos. En estas dos situaciones, la movilidad de la población puede resultar en una mala clasificación de la exposición (81) (145). Estudios en epidemiología ambiental han evaluado el efecto de la movilidad en la mala clasificación de la exposición y han encontrado que esta puede ser diferencial y responder a factores socioeconómicos, siendo menor la movilidad cuanto mayor es el ingreso familiar (146) (147).

Teniendo en cuenta lo anterior, se exploró la movilidad de los casos con el fin de determinar que tanto los resultados de esta investigación podían estar afectados por la movilidad dentro o fuera del AMB. No se encontró que los casos tuvieran una alta proporción de migración con municipios fuera del AMB, como tampoco entre municipio del AMB. La movilidad que predominó fue la que se dio dentro del mismo municipio, con una proporción del 5% en la submuestra analizada. Teniendo en cuenta que el 55% de los casos vivían en la residencia donde recibieron el diagnóstico desde el momento del nacimiento, se puede considerar que esta población en específico no es muy alta la movilidad de los casos, lo que reduce que los resultados estén afectados por mala clasificación de la exposición.

Es una limitación la clasificación de la exposición y se considera que hasta cierto punto todos los estudios que evalúan los efectos de la exposición a contaminación del aire tienen inevitablemente un grado de clasificación errónea de la exposición, ya que es poco factible realizar estudios de gran tamaño de base poblacional durante muchos años en los que cada persona lleve un dispositivo de medición

personal (148). Este estudio la clasificación de la exposición se determinó por la distancia a los aglomerados industriales y direccionalidad predominante del viento en cada área de los aglomerados industriales. Pero, no se realizó caracterización de los contaminantes emitidos al aire por las fuentes industriales, como tampoco mediciones de estos. De igual modo, la dirección del viento usada para los análisis fue la predominante durante todo el periodo de tiempo del estudio, por lo cual no incorpora las variaciones que se presentan en diferentes momentos del periodo.

## 12. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio demuestran que entre 2000-2015 ocurrió un clúster espacial de casos incidentes de CI en el municipio de Bucaramanga. Dado el diseño ecológico de esta investigación no se puede dar una interpretación causal de los hallazgos entre la asociación espacial de los clústeres espaciales de CI y el aglomerado industrial A. Son nuevas hipótesis de investigación las que se generan como resultado de este proyecto para el área específica del aglomerado industrial A ubicado en el municipio de Bucaramanga, así como la posibilidad de llevar a cabo análisis posteriores para identificar en este punto industrial los contaminantes y estimar las toneladas emitidas al aire.

En los últimos 30 años el análisis espacial ha sido ampliamente usado en epidemiología en diferentes partes del mundo, sin embargo, es la primera vez que en Colombia se usan estas técnicas en la evaluación de tópicos en epidemiología ambiental. La ejecución del proyecto nacional en el cual se anida esta investigación y la finalización de este, demuestran que en el país se cuentan con las herramientas tecnológicas y la capacidad científica para realizar este tipo de aproximaciones con análisis no tradicionales en enfermedades de alto impacto, como el cáncer infantil, donde no solo se busque describir la ocurrencia de la enfermedad y la mortalidad, sino que se promueva la generación de nuevas preguntas e hipótesis de investigación.

## REFERENCIAS

1. WHO. Globocan 2012 [Internet]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Stewart BW, Wild CP. World cancer report 2014. World Health Organization. Lyon, France; 2014.
3. Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, Ribeiro RC, Harif M, Li CK, et al. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. Vol. 14, The Lancet Oncology. 2013. p. e104–16.
4. Cuenta de Alto Costo. Generalidades cancer pediátrico. In: Situación del Cáncer de la población atendida en el SGSSS en Colombia 2015.
5. Uribe CJ, Amado AM, Ramírez G AI. Cáncer infantil en el Área Metropolitana de Bucaramanga ., MedUNAB. 2011;14(2):86–93.
6. Tortajada JF, Ortega García JA, Macián AM, Castell JG. Medio ambiente y cáncer pediátrico. An Pediatr. 2004;61(1):42–50.
7. García-Pérez J, López-Abente G, Gómez-Barroso D, Morales-Piga A, Pardo Romaguera E, Tamayo I, et al. Childhood leukemia and residential proximity to industrial and urban sites. Environ Res. 2015;140:542–53.
8. Gouveia-vigeant T, Tickner J. Toxic chemicals and childhood cancer : A review of the evidence. A Publication of the Lowell Centre for Sustainable Production. University of Massachusetts Lowell. 2003.
9. Narod SA, Stiller C, Lenoir GM. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. Br J Cancer. 1991;63(6):993–9.
10. Knox EG. Childhood cancers and atmospheric carcinogens. J Epidemiol Community Heal. 2005;59(2):101–5.
11. Filippini T, Heck JE, Malagoli C, Giovane C Del, Vinceti M. A Review and Meta-Analysis of Outdoor Air Pollution and Risk of Childhood Leukemia. J Environ Sci Heal Part C. 2015;33(1):36–66.
12. Ortega-García JA, López-Hernández FA, Cárceles-Álvarez A, Fuster-Soler JL, Sotomayor DI, Ramis R. Childhood cancer in small geographical areas and proximity to air-polluting industries. Environ Res. 2017;156:63–73.

13. IARC/WHO. Outdoor Air Pollution. In: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. Lyon; 2016.
14. World Health Organization. Ambient Air Pollution: A global assessment of exposure and burden of disease. 2016.
15. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–86.
16. ONS. Análisis de la carga de enfermedad por Cáncer en Colombia. 2010-2014. In: Carga de la enfermedad por enfermedad crónica no transmisible y discapacidad en Colombia. 2015. p. 110–8.
17. Landrigan PJ, Etzel RA. Textbook of Children’s Environmental Health. Oxford University Press; 2013.
18. Buka I, Koranteng S, Osornio Vargas AR. Trends in Childhood Cancer Incidence: Review of Environmental Linkages. Vol. 54, *Pediatric Clinics of North America*. 2007. p. 177–203.
19. Pershagen G. Air pollution and cancer. IARC scientific publications. 2013. 240-251 p.
20. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en salud pública: Cáncer Infantil. Vol. 1. 2014.
21. Institute National Cancer. Dictionary of Cancer Terms [Internet]. 2015. Available from: <http://www.cancer.gov/dictionary>
22. Bray F, Znaor A, Cueva P, Col. Planificación y Desarrollo de registros de cáncer de base poblacional en los países de ingresos bajos y medios. *IARC Publ*. 2015;43:1–59.
23. Bravo LE. Colombia Médica Estimating the incidence and mortality of cancer in Colombia : What are the best data for public policies? 2016;47(2):71–3.
24. Forman, F. Bray, D.H. Brewster, C. Gombe Mbalawa, B. Kohler, M. Piñeros, E. Steliarova-Foucher RS and JF. Cancer incidence in five continents, vol. X. Vol. X. 2014.
25. Little J. Epidemiology of Childhood Cancer. *IARC Sci Publ No* 149. 1999;

26. Ward E, Desantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and Adolescent Cancer Statistics , 2014. *Ca Cancer J Clin.* 2014;64(2):83–103.
27. Gupta S, Rivera-Luna R, Ribeiro RC, Howard SC. Pediatric oncology as the next global child health priority: the need for national childhood cancer strategies in low- and middle-income countries. *PLoS Med.* 2014;11(6):e1001656.
28. IARC. International Childhood Cancer Day: Much remains to be done to fight childhood cancer. 2016;(February):1–2.
29. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Hesselning P, Moreno F, Shin HY SC. IICC-3, International Incidence of Childhood Cancer Volume 3, Results, Citation [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2017 [cited 2017 Feb 27]. p. 2017. Available from: <http://iicc.iarc.fr/results/citation.php>
30. Pardo, C. Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia 2007-2011. Vol. 1, Instituto Nacional De Cancerologia. 2015. 148 p.
31. Acuña Lizbeth, Sánchez Patricia, Uribe Daniel VO. Situación del cáncer en Colombia 2015. 2015. 39-40 p.
32. Bravo L, Garcia L, Castellanos P, Aristizabal P, Ramirez O. Descriptive epidemiology of childhood cancer in Cali, Colombia 1977-2011. *Colomb Med.* 2013;44(3):155–64.
33. Environmental Protection Agency, United States Environmental Protection Agency. America's Children and the Environment, Third Edition. Vol. 13, America's Children and the Environment. 2013.
34. Pinkerton R, Plowman P PR. *Paediatric Oncology.* 2004. 761 p.
35. Reis R de S, Santos M de O, de Camargo B, Oliveira JFP, Thuler LCS, Pombo-de-Oliveira MS. Early childhood leukemia incidence trends in Brazil. *Pediatr Hematol Oncol.* 2016;33(2):83–93.
36. Situación del cáncer en Colombia. Leucemia linfoide aguda en niños [Internet]. Situación del Cáncer de la población atendida en el SGSSS en Colombia 2015. 2015. Available from:

<https://cuentadealtocosto.org/site/images/Libro Cáncer 2015/Capítulo 4 - LLA en niños.pdf>

37. Spector LG, Pankratz N, Marcotte EL. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. Vol. 62, *Pediatric Clinics of North America*. 2015. p. 11–25.
38. International Agency for Research on Cancer. International Agency for Research on Cancer Iarc Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks To Humans. Vol. 96, *Iarc Monographs On The Evaluation of Carcinogenic Risks To Humans*. 2002. i-ix+1-390.
39. Sierrasesumaga L, Antillon Klussmann F. *Tratado de Oncología Pediátrica*. PEARSON ED. Madrid; 2006. 936 p.
40. Altmann AE, Halliday JL, Giles GG. Associations between congenital malformations and childhood cancer. A register-based case-control study. *Br J Cancer*. 1998;78(9):1244–9.
41. Johnson KJ, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, Mclaughlin CC, et al. Parental age and risk of childhood cancer: a pooled analysis. 2010;20(4):612–24.
42. Caughey RW, Michels KB. Birth weight and childhood leukemia: a meta-analysis and review of the current evidence. *Int J Cancer*. 2009;124(11):2658–70.
43. Feychting M, Plato N, Nise G, Ahlbom A. Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect*. 2001;109(2):193–6.
44. Hargreave M, Jensen A, Toender A, Andersen KK, Kjaer SK. Fertility treatment and childhood cancer risk: A systematic meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;100(1):150–61.
45. Vinson F, Merhi M, Baldi I, Raynal H, Gamet-Payrastre L. Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med*. 2011;68(9):694–702.
46. Lavigne É, Bélair M-A, Do MT, Stieb DM, Hystad P, Van Donkelaar A, et al. Maternal exposure to ambient air pollution and risk of early childhood cancers: A population-based study in Ontario, Canada. *Environ Int*. 2017;

47. Alibek K, Mussabekova A, Kakpenova A, Duisembekova A, Baiken Y, Aituov B, et al. Childhood cancers: what is a possible role of infectious agents? *Infect Agent Cancer*. 2013;8(1):48.
48. ANNEx BScienti. UNSCEAR 2013 Report. Vol. II, Andystaging.Rwdev.Org. 2013.
49. Pisani P, Parodi S, Magnani C. Le cause e i fattori di rischio delle neoplasie pediatriche Causes and risk factors for childhood cancer. 2013;37(1):234–54.
50. Brian C, Clarke B, Blackadar B, Blackadar CB, Researcher V. Historical review of the causes of cancer. *World J Clin Oncol World J Clin Oncol* Febr. 2016;7(71):54–86.
51. Lichtenstein P, Holm N V., Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental & Heritable Factors in the Causation of Cancer. *Nejm*. 2000;343(2):78–85.
52. Instituto de Hidrología Meteorología y Estudios Ambientales - IDEAM. Informe del Estado de la Calidad del Aire en Colombia 2011-2015. 179 p.
53. Ordóñez G. Salud ambiental: conceptos y actividades. *Rev Panam Salud Pública*. 2000;7(3):137–47.
54. Porta M, editor. *A Dictionary of Epidemiology*. 5th ed. Oxford University Press; 2008.
55. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Public Health Assessment Guidance Manual (Update)*. 2005;(January):357.
56. Panel PC. Reducing environmental cancer risk. *Integr Environ Assess Manag*. 2010;6(3):367–77.
57. UNEP, UNICEF, WHO. *Children in the New Millennium: Environmental Impact on Health*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003. World Health Organization. 2003. 150 p.
58. Oms OMDLS. Guías de calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre. 2005;1–21.
59. Oms OMDLS. Guías para la calidad del aire. 2004;1–239.

60. Armenta S, de la Guardia M. Pollutants and Air Pollution. *Compr Anal Chem.* 2016;73:27–44.
61. De la Guardia M, Armenta S. *The Quality of Air.* 1st ed. De la Guardia M, Armenta S, editors. Vol. 73. Elsevier; 2016. 1000 p.
62. Organización Panamericana de la Salud. *Evaluación de los Efectos de La Contaminación del Aire en la Salud de América Latina y el Caribe.* Washington DC; 2005.
63. Dixon JK. Kids need clean air: air pollution and children's health. *Fam Community Health.* 2002;24(4):9–26.
64. Norman R, Ryan A, Grant K, Sitas F, Scott J. Environmental Contributions to Childhood Cancers. *J Environmental Immunol Toxicol.* 2014;1(4):190–202.
65. Environmental Protection Agency. *Criteria Air Pollutants.* *Am Child Environ.* 2015;(October):1–22.
66. Anderson JO, Thundiyil JG, Stolbach A. Clearing the air: a review of the effects of particulate matter air pollution on human health. *J Med Toxicol.* 2012;8(2):166–75.
67. Environmental Protection Agency. *Hazardous Air Pollutants.* *Am Child Environ* [Internet]. 2013;0–57. Available from: <https://www.epa.gov/haps>
68. Environmental Protection Agency. *Volatile Organic Compounds Emissions* [Internet]. 2011. Available from: [https://cfpub.epa.gov/roe/indicator\\_pdf.cfm?i=23](https://cfpub.epa.gov/roe/indicator_pdf.cfm?i=23)
69. ATSDR. *Toxicological Profile for Benzene.* *Agency Toxic Subst Dis Regist* [Internet]. 2007;438. Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp3.pdf>
70. Baker DB, Nieuwenhuijsen MJ. *Environmental epidemiology: study methods and application.* Oxford University Press; 2008. 398 p.
71. Duncan C. T. *Statistical methods in environmental epidemiology.* *Modern Epidemiology*, 2nd edition. 2009. 432 p.
72. Snow J. *On the pathology and mode of communication of cholera.* *Igarss* 2014. 1849;

73. Lawson A, Banerjee S, Haining R, Ugarte L. Handbook of Spatial Epidemiology. 2016. 704 p.
74. Waller LA, Gotway CA. Applied Spatial Statistics for Public Health Data. Vol. 100, Environmental Health. 2004. 702-703 p.
75. Wilkinson P. Environmental epidemiology. Paul Wilki. McGraw-Hill Companies, editor. 2006. 232 p.
76. National Center for Environmental Health. CDC - Cancer Clusters - Home. [cited 2017 Feb 21]; Available from: <https://www.cdc.gov/nceh/clusters/>
77. Lawson AB, Biggeri A, Bohning D, Lesaffre E, Jean-FranpisViel, Roberto Bertollini. Disease Mapping and Risk Assessment for Public Health. 1st ed. Public Health. Wiley; 1999. 502 p.
78. Musa GJ, Chiang P-H, Sylk T, Bavley R, Keating W, Lakew B, et al. Use of GIS Mapping as a Public Health Tool-From Cholera to Cancer. Heal Serv Insights. 2013;6:111–6.
79. Kulldorff M. A spatial scan statistic. Commun Stat - Theory Methods. 1997;26(6):1481–96.
80. Stone RA. Investigations of excess environmental risks around putative sources: Statistical problems and a proposed test. Stat Med. 1988;7(6):649–60.
81. Goodman M, Lakind JS, Fagliano JA, Lash TL, Wiemels JL, Winn DM, et al. Cancer cluster investigations: Review of the past and proposals for the future. Vol. 11, International Journal of Environmental Research and Public Health. 2014. p. 1479–99.
82. Knox EG, Gilman E. Leukaemia clusters in Great Britain. 2. Geographical concentrations. J Epidemiol Community Heal. 1992;46(6):573–6.
83. Knox EG, Gilman EA. Spatial clustering of childhood cancers in Great Britain. J Epidemiol Community Heal. 1996;50(3):313–9.
84. Alexander F. Clustering of childhood acute leukaemia: The EUROCLUS Project. Radiat Env Biophys. 1998;37(2):71–4.
85. Alexander FE, Chan LC, Lam TH, Yuen P, Leung NK, Ha SY, et al. Clustering

- of childhood leukaemia in Hong Kong: association with the childhood peak and common acute lymphoblastic leukaemia and with population mixing. *Br J Cancer*. 1997;75(3):457–63.
86. Petridou E, Alexander FE, Trichopoulos D, Revinthi K, Dessypris N, Wray N, et al. Aggregation of childhood leukemia in geographic areas of Greece. *Cancer Causes Control*. 1997;8(2):239–45.
  87. Schmiedel S, Blettner M, Kaatsch P, Schüz J. Spatial clustering and space-time clusters of leukemia among children in Germany, 1987-2007. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):627–33.
  88. Brosselin P, Rudant J, Orsi L, Leverger G, Baruchel A, Bertrand Y, et al. Acute childhood leukaemia and residence next to petrol stations and automotive repair garages: the ESCALE study (SFCE). *Occup Env Med*. 2009;66(9):598–606.
  89. Steffen C, Auclerc MF, Auvrignon A, Baruchel A, Kebaili K, Lambilliotte A, et al. Acute childhood leukaemia and environmental exposure to potential sources of benzene and other hydrocarbons; a case-control study. *Occup Env Med*. 2004;61(9):773–8.
  90. Boothe VL, Boehmer TK, Wendel AM, Yip FY. Residential traffic exposure and childhood leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2014;46(4):413–22.
  91. Ramis R, Gómez-Barroso D, Tamayo I, García-Pérez J, Morales A, Pardo Romaguera E, et al. Spatial analysis of childhood cancer: a case/control study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127273.
  92. García-Pérez J, Morales-Piga A, Gómez J, Gómez-Barroso D, Tamayo-Uria I, Pardo Romaguera E, et al. Association between residential proximity to environmental pollution sources and childhood renal tumors. *Environ Res*. 2016;147:405–14.
  93. García-Pérez J, Morales-Piga A, Gómez-Barroso D, Tamayo-Uria I, Pardo Romaguera E, Fernández-Navarro P, et al. Risk of neuroblastoma and residential proximity to industrial and urban sites: A case-control study.

- Environ Int. 2016;92:269–75.
94. García-Pérez J, Morales-Piga A, Gómez-Barroso D, Tamayo-Uria I, Pardo Romaguera E, López-Abente G, et al. Risk of bone tumors in children and residential proximity to industrial and urban areas: New findings from a case-control study. *Sci Total Environ.* 2017;579:1333–42.
  95. García-Pérez J, Morales-Piga A, Gómez-Barroso D, Tamayo-Uria I, Pardo Romaguera E, López-Abente G, et al. Residential proximity to environmental pollution sources and risk of rare tumors in children. *Environ Res.* 2016;151:265–74.
  96. Castro-Jiménez MÁ, Orozco-Vargas LC. Parental exposure to carcinogens and risk for childhood acute lymphoblastic leukemia, Colombia, 2000-2005. *Prev Chronic Dis.* 2011;8(5):A106.
  97. Escudero-Goméz D. Caracterización medioambiental de los pacientes pediátricos oncológicos de la Fundación Hospital de la Misericordia en el periodo de agosto 2015 a noviembre 2015: una mirada desde la perspectiva de riesgo. Universidad Nacional de Colombia; 2015.
  98. Londoño C. LA, Restrepo E. C, Marulanda O. E. Distribución espacial del dengue basado en herramientas del Sistema de Información Geográfica, Valle de Aburrá, Colombia. (Spanish). *Spat Distrib dengue based Geogr Inf Syst tools, Aburra Val.* 2014;32(1):7–15.
  99. Delmelle E, Casas I, Rojas JH, Varela A. Spatio-Temporal Patterns of Dengue Fever in Cali, Colombia. *Int J Appl Geospatial Res.* 2013;4(4):58–75.
  100. Restrepo AC, Baker P, Clements ACA. National spatial and temporal patterns of notified dengue cases, Colombia 2007-2010. *Trop Med Int Health.* 2014;19(7):863–71.
  101. Bermedo-Carrasco S, Waldner C, Peña-Sánchez JN, Szafron M. Spatial variations in cervical cancer prevention in Colombia: Geographical differences and associated socio-demographic factors. *Spat Spatiotemporal Epidemiol.* 2016;19:78–90.
  102. Mohai P, Pellow D, Roberts JT. Environmental Justice. *Annu Rev Environ*

- Resour. 2009;34(1):405–30.
103. Ries LA Gurney J, Linet M, Tamra T, Young J, Bunin G SM. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Natl Cancer Institute, SEER Progr. 1999;NIH Pub. N:Bethesda, MD.
  104. Poole C, Greenland S, Luetters C, Kelsey JL, Mezei G. Socioeconomic status and childhood leukaemia: A review. Vol. 35, International Journal of Epidemiology. 2006. p. 370–84.
  105. Del Risco Kollerud R, Blaasaas KG, Claussen B. Poverty and the risk of leukemia and cancer in the central nervous system in children: A cohort study in a high-income country. Scand J Public Health. 2015;43(7):736–43.
  106. Ramis R, Tamayo-Uria I, Gómez-Barroso D, López-Abente G, Morales-Piga A, Pardo Romaguera E, et al. Risk factors for central nervous system tumors in children: New findings from a casecontrol study. PLoS One. 2017;12(2):1–14.
  107. Keegan TJ, Bunch KJ, Vincent TJ, King JC, O'Neill KA, Kendall GM, et al. Case-control study of paternal occupation and social class with risk of childhood central nervous system tumours in Great Britain, 1962–2006. Br J Cancer. 2013;108(9):1907–14.
  108. Science for Environment Policy. Links between noise and air pollution and socioeconomic status. 2016. 38 p.
  109. Hajat A, Hsia C, O'Neill MS. Socioeconomic Disparities and Air Pollution Exposure: a Global Review. Curr Environ Heal Reports. 2015;2(4):440–50.
  110. Ministerio de Ambiente-Vivienda y Desarrollo Territorial. Política de Prevencion y Control de la Contaminación del Aire. Dir Desarro Sect Sosten. 2010;1–50.
  111. IDEAM. Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales. Hoja Metod Emisiones GEI per cápita. 2004;1–4.
  112. Rodriguez Sotomonte CA. Inventario de emisiones atmosféricas de fuentes fijas en la industria ladrillera de gran escala en el área metropolitana de

- Bucaramanga. Universidad Industrial de Santander; 2006.
113. Rangel S, Tami, Lady. un inventario de emisiones atmosféricas de las principales fuentes fijas ubicadas en la zona industrial de chimitá a lo largo de la vía entre el palenque y café Madrid. Universidad Pontificia Bolivariana; 2010.
  114. Núñez J, Sarmiento D. INVENTARIO DE EMISIONES DE LAS FUENTES FIJAS UBICADAS EN LA VIA GIRÓN-BUCARAMANGA DESDE EL PUENTE EL PALENQUE HASTA EL COLEGIO LA SALLE. CDMB; 2011.
  115. Instituto nacional de Cancerología. Boletín Epidemiológico INC. Vol. 5. 2012.
  116. DANE Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas. Proyecciones nacionales y departamentales de población 2005-2020. ESTUDIOS POSTCENSALES No. 7 ISBN 978-958-624-078-9 BOGOTÁ - COLOMBIA - 2009. 2009. 300 p.
  117. Dane. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Encuesta Calid la Gestión Estatal para el Desarro Empres Inf Result [Internet]. 2008;3:1–40. Available from: [www.dane.gov.co](http://www.dane.gov.co)
  118. ESRI. ArcGIS Desktop: Release 10.2. Redlands CA. 2013.
  119. DANE Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas. Geoportal [Internet]. Available from: <https://geoportal.dane.gov.co>
  120. Rosychuk RJ. Identifying geographic areas with high disease rates: when do confidence intervals for rates and a disease cluster detection method agree? *Int J Health Geogr.* 2006;5:46.
  121. Torabi M, Rosychuk RJ. An examination of five spatial disease clustering methodologies for the identification of childhood cancer clusters in Alberta, Canada. *Spat Spatiotemporal Epidemiol.* 2011;2(4):321–30.
  122. Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: Detection and inference. *Stat Med.* 1995;14(8):799–810.
  123. R Core Team. R Software [Internet]. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria; 2013. Available from: <http://www.r-project.org/>

124. Puett RC, Lawson AB, Clark AB, Hebert JR, Kulldorff M. Power evaluation of focused cluster tests. *Environ Ecol Stat.* 2010;17(3):303–16.
125. Lawson AB. On the Analysis of Mortality Events Associated with a Prespecified Fixed Point. *J R Stat Soc Ser A.* 1993;156(3):363–77.
126. Lawson AB, Williams FLR. Armadale: A Case-Study in Environmental Epidemiology. *J R Stat Soc Ser A (Statistics Soc.* 1994;157(2):285–98.
127. Idrovo AJ. Three criteria for ecological fallacy. Vol. 119, *Environmental Health Perspectives.* 2011. p. 332.
128. Bray F, Znaor A, Cueva P, Korir A, Swaminathan R, Ullrich A, et al. Planning and Developing Population-Based Cancer Registration in Low- and Middle-Income Settings. Vol. 43, *IARC Technical Publication.* 2014.
129. World Medical Association (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *World Med Assoc Inc.* 2013;1–8.
130. Ministerio De Salud. Resolucion Numero 8430 De 1993. *Minist Salud Resoluc.* 1993;2001(Octubre 4):1–19.
131. Correa P. The Cali Cancer Registry an example for Latin America. *Colombia Medica.* 2012;
132. García LS, Bravo LE, Collazos P, Ramírez O, Carrascal E, Nuñez M, et al. Cali cancer registry methods. *Colomb Med [Internet].* 2018;49:109–20. Available from: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/3853>
133. Lawson AB. The statistical analysis of points events associated with a fixed point. University of St Andrews; 1991.
134. Grubestic TH, Wei R, Murray AT. Spatial Clustering Overview and Comparison: Accuracy, Sensitivity, and Computational Expense. *Ann Assoc Am Geogr.* 2014;
135. Duczmal L, Kulldorff M, Huang L. Evaluation of spatial scan statistics for irregularly shaped clusters. *J Comput Graph Stat.* 2006;
136. Jacquez GM. Cluster morphology analysis. *Spat Spatiotemporal Epidemiol.*

2009;1(1):19–29.

137. Dean H. Endemic fluorosis and its relation to dental caries. *Public Health Rep.* 1938;
138. Harada M. Minamata disease: Methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol.* 1995;
139. McDonald JC, Harris J, Armstrong B. Mortality in a cohort of vermiculite miners exposed to fibrous amphibole in Libby, Montana. *Occup Environ Med.* 2004;
140. CDC. Guidelines for investigating clusters of health events. Vol. 30, *Mortality and Morbidity Weekly Report.* 1990.
141. Seifi M, Niazi S, Johnson G, Nodehi V, Yunesian M. Exposure to ambient air pollution and risk of childhood cancers: A population-based study in Tehran, Iran. *Sci Total Environ.* 2019;646:105–10.
142. Park AS, Ritz B, Ling C, Cockburn M, Heck JE. Exposure to ambient dichloromethane in pregnancy and infancy from industrial sources and childhood cancers in California. *Int J Hyg Environ Health.* 2017;
143. Spycher BD, Lupatsch JE, Huss A, Rischewski J, Schindera C, Spoerri A, et al. Parental occupational exposure to benzene and the risk of childhood cancer: A census-based cohort study. *Environ Int.* 2017;
144. Peters S, Glass DC, Greenop KR, Armstrong BK, Kirby M, Milne E, et al. Childhood brain tumours: Associations with parental occupational exposure to solvents. *Br J Cancer.* 2014;
145. Pearce J, Boyle P. Is the urban excess in lung cancer in Scotland explained by patterns of smoking? In: *Social Science and Medicine.* 2005.
146. Canfield MA, Ramadhani TA, Langlois PH, Waller DK. Residential mobility patterns and exposure misclassification in epidemiologic studies of birth defects. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2006;
147. Brokamp C, Lemasters GK, Ryan PH. Residential mobility impacts exposure assessment and community socioeconomic characteristics in longitudinal epidemiology studies. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2016;
148. Oudin A, Forsberg B, Strömghren M, Beelen R, Modig L. Impact of residential

- mobility on exposure assessment in longitudinal air pollution studies: A sensitivity analysis within the ESCAPE project. *Sci World J.* 2012;
149. Gonzalez AT. Código Civil Colombiano. Leyer 2013 p. 1030.
  150. Real Academia Española. Diccionario De La Lengua Española. El Dicc la Leng española [Internet]. 2014;1. Available from: <http://lema.rae.es/drae/?val=practica>
  151. Congreso de Colombia. Constitucion Politica de Colombia [Internet]. Congreso de Colombia 1991 p. 108. Available from: <http://www.corteconstitucional.gov.co/inicio/Constitucion politica de Colombia - 2015.pdf>
  152. Wikipedia LEL. Wikipedia - Wikipedia, la enciclopedia libre. Media. 2001. p. 461000.

## BIBLIOGRAFÍA

ACUÑA, Lizbeth, *et al.* Situación del cáncer en Colombia 2015. 2015. p.39-40.

ALEXANDER, Fedra E, *et al.* Clustering of Childhood Leukaemia In Hong Kong: Association With The Childhood Peak and Common Acute Lymphoblastic Leukaemia and With Population Mixing. *Br J Cancer* 75 (3). 1997. p.457–63.

ALEXANDER, Freda E. Clustering of Childhood Acute Leukaemia: The Euroclus Project. [en línea]. *Radiat Environ Biophys* 37 (2). 1998. p.71–74. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs004110050096>

ALIBEK, Kenneth, *et al.* Childhood Cancers: What Is A Possible Role of Infectious Agents? *Infectious Agents and Cancer* 8 (1). 2013. p.48. <https://doi.org/10.1186/1750-9378-8-48>.

ALTMANN, Anne E, Jane Lavinia Halliday, and Graham G. Giles. 1998. Associations Between Congenital Malformations and Childhood Cancer. A Register-Based Case-Control Study. *British Journal of Cancer* 78 (9): 1244–49. <https://doi.org/10.1038/Bjc.1998.662>.

ANDERSON, Jonathan O, Josef G Thundiyil, and Andrew Stolbach. Clearing The Air: A Review of The Effects of Particulate Matter Air Pollution On Human Health. [en línea]. *Journal of Medical Toxicology : Official Journal of The American College of Medical Toxicology* 8 (2). 2012. p.166–75. Disponible: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13181-011-0203-1>.

ANNEX, B Scientific. 2013. UnscEAR 2013 Report. [Andystaging.Rwdev.Org](http://www.rwdev.org). Vol. II.

ARMENTA, Sergio y DE LA GUARDIA, Miguel. Pollutants and Air Pollution. [en línea]. Comprehensive Analytical Chemistry, vol. 73. 2016. p.27–44. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1016/Bs.Coac.2016.03.002>.

ATSDR - Agency For Toxic Ssubstances and Disease Registry. [en línea]. 2005. Public Health Assessment Guidance Manual (Update), No. January: 357. Disponible en: [https://www.atsdr.cdc.gov/hac/phamannual/pdfs/phagm\\_final1-27-05.pdf](https://www.atsdr.cdc.gov/hac/phamannual/pdfs/phagm_final1-27-05.pdf)

ATSDR. Agency For Toxic Ssubstances and Disease Registry. Toxicological profile for benzene. [en línea]. 2007. Disponible en: <http://Www.Atsdr.Cdc.Gov/Toxprofiles/Tp3.Pdf>.

BAKER, Dean B., and Mark J. Nieuwenhuijsen. Environmental Epidemiology: Study Methods and Application. Oxford University Press. 2008.

BERMEDO-CARRASCO, Silvia, *et al.* 2016. Spatial Variations In Cervical Cancer Prevention In Colombia: Geographical Differences and Associated Socio-Demographic Factors. Spatial and Spatio-Temporal Epidemiology 19: 78–90. <https://Doi.Org/10.1016/J.Sste.2016.07.002>.

BOOTHE, Vickie L., *et al.* Residential Traffic Exposure and Childhood Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. [en línea] American Journal of Preventive Medicine 46 (4). 2014. p.413–22. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1016/J.Amepre.2013.11.004>.

BRAVO, Luis Eduardo, *et al.* Descriptive Epidemiology of Childhood Cancer In Cali, Colombia 1977-2011. Colombia Médica 44 (3). 2013. p.155–64.

BRAVO, Luis Eduardo. Colombia Médica Estimating The Incidence and Mortality of Cancer In Colombia: What Are The Best Data For Public Policies? 47 (2). 2016. p.71–73.

BRAY, Freddie, *et al.* Planificación Y Desarrollo De Registros De Cáncer De Base Poblacional En Los Países De Ingresos Bajos Y Medios. Iarc Publications 43. 2015. p.1–59.

BRAY, Freddie, *et al.* Planning and Developing Population-Based Cancer Registration In Low- and Middle-Income Settings. Iarc Technical Publication. Vol. 43. 2014.

BRIAN, Clarke, *et al.* Historical Review of The Causes of Cancer. [en línea]. World Journal of Clinical Oncology. [en línea] February 7 (71). 2016. p.54–86. Disponible en: <https://Doi.Org/10.5306/Wjco.V7.I1.54>.

BROKAMP, Cole; LEMASTERS, Grace K. y RYAN, Patrick H. Residential Mobility Impacts Exposure Assessment and Community Socioeconomic Characteristics In Longitudinal Epidemiology Studies. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology. [en línea]. 2016. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1038/Jes.2016.10>.

BROSSELIN, P., *et al.* Acute Childhood Leukaemia and Residence Next To Petrol Stations and Automotive Repair Garages: The Escale Study (Sfce). Occupational and Environmental Medicine 66 (9). [en línea]. 2009. p.598–606. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1136/Oem.2008.042432>.

BUKA, Irena; KORATENG, Samuel y OSORNIO VARGAS, Alvaro R. Trends In Childhood Cancer Incidence: Review of Environmental Linkages. [en línea]. Pediatric Clinics of North America. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1016/J.Pcl.2006.11.010>.

CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS. Summary For Policymakers. In Climate Change 2013 - The Physical Science Basis, Edited By Intergovernmental Panel On Climate Change, 1–30. [en línea]. 2009. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1017/Cbo9781107415324.004>.

CANFIELD, Mark A., *et al.* Residential Mobility Patterns and Exposure Misclassification In Epidemiologic Studies of Birth Defects. [en línea]. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology. 2006. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1038/Sj.Jes.7500501>.

CASTRO-JIMÉNEZ, Miguel Ángel y OROZCO-VARGAS, Luis Carlos. Parental Exposure To Carcinogens and Risk For Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, Colombia, 2000-2005. Preventing Chronic Disease 8 (5). 2011. A106.

CAUGHEY, Robert W, y MICHELS, Karin B. Birth Weight and Childhood Leukemia: A Meta-Analysis and Review of The Current Evidence. [en línea]. International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer 124 (11). 2009. p.2658–70. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1002/Ijc.24225>.

CDC. Guidelines for investigating clusters of health events. Mortality and morbidity weekly report. Vol. 30. 1990.

CORREA, Pelayo. The cali cancer registry an example for latin america. Colombia Medica. 2012.

CUENTA DE ALTO COSTO. Generalidades Cancer Pediatrico. [en línea]. Situación del cáncer de la población atendida en el SGSSS En Colombia. 2015.

CUENTA DE ALTO COSTO. Situación Del Cáncer En Colombia. 2015. Leucemia Linfocítica Aguda En Niños. Situación Del Cáncer De La Población Atendida En El Sgsss En Colombia 2015. [en línea]. 2015. Disponible en: <https://Cuentadealtocosto.Org/Site/Images/Libro Cáncer 2015/Capítulo 4 - Lla En Niños.Pdf>.

DANE – Departamento Administrativo Nacional de Planeación. Encuesta de calidad de la gestión estatal para el desarrollo empresarial: Informe de resultados 3. [en línea]. 2008. 1–40. Disponible en: <https://Doi.Org/1>. Departamento Administrativo Nacional De Estadística (Dane) [Internet]. [Cited 2015 Mar 5]. Available From: <Http://Www.Dane.Gov.Co/Index.Php/Poblacion-Y-Demografia/Censos>.

\_\_\_\_\_. Geoportal. [en línea]. Disponible en: <https://Geoportal.Dane.Gov.Co>.

DEAN, H. Trendley. Endemic Fluorosis and Its Relation To Dental Caries. Public Health Reports (1896-1970) 53 (33). [en línea]. 1938. P.1443. Disponible en: <https://Doi.Org/10.2307/4582632>.

DEL RISCO, Kollerud, *et al.* Poverty and the risk of leukemia and cancer in the central nervous system in children: A cohort study in a high-income country. Scandinavian Journal of Public Health 43 (7). 2015. p.736–43. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1177/1403494815590499>.

DELMELLE, Eric, *et al.* Spatio-Temporal Patterns of Dengue Fever In Cali, Colombia. [en línea]. International Journal of Applied Geospatial Research 4 (4). 2013. p.58–Disponible en: 75. <https://Doi.Org/10.4018/Jagr.2013100104>.

DIXON, Jane K. Kids Need Clean Air: Air Pollution and Children’s Health. Family & Community Health 24 (4). 2002. p.9–26.

DUCZMAL, Luiz; KULLDORFF, Martin y HUANG, Lan. Evaluation of Spatial Scan Statistics For Irregularly Shaped Clusters. [en línea]. Journal of Computational and Graphical Statistics. 2006. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1198/106186006x112396>.

DUNCAN C., Thomas. Statistical Methods In Environmental Epidemiology. Modern Epidemiology, 2nd Edition. 2009.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY and United States Environmental Protection Agency. America's Children and The Environment, Third Edition. America's Children and The Environment. Vol. 13. 2013. Disponible en: <https://Doi.Org/10.2307/1525447>.

\_\_\_\_\_. Criteria Air Pollutants. America's Children and The Environment, No. October: 1–22. 2015.

\_\_\_\_\_. Hazardous Air Pollutants. America's Children and The Environment, 0–57. [en línea]. 2013. Disponible en: <https://Www.Epa.Gov/Haps>.

\_\_\_\_\_. Volatile Organic Compounds Emissions. [en línea]. 2011. Disponible en: [https://cfpub.epa.gov/roe/indicator\\_pdf.cfm?i=23](https://cfpub.epa.gov/roe/indicator_pdf.cfm?i=23)

ESCUADERO-GOMÉZ, David. Caracterización medioambiental de los pacientes pediátricos oncológicos de la fundación hospital de la misericordia en el periodo de agosto 2015 a noviembre 2015: Una Mirada Desde La Perspectiva De Riesgo. Universidad Nacional De Colombia. 2015.

ESRI. 2013. Arcgis Desktop: Release 10.2. Redlands Ca.

FERLAY, Jacques, *et al.* Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns In Globocan 2012. [en línea]. International Journal of Cancer 136 (5). 2015. E359–86. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1002/Ijc.29210>.

FEYCHTING, Maria, Nils Plato, Gun Nise, and Anders Ahlbom. 2001. Paternal Occupational Exposures and Childhood Cancer. Environmental Health Perspectives 109 (2): 193–96. <https://Doi.Org/10.1289/Ehp.01109193>.

FILIPPINI, Tommaso, K et al. A Review and Meta-Analysis of Outdoor Air Pollution and Risk of Childhood Leukemia. [en línea]. Journal of Environmental Science and Health, Part C 33 (1).2015. p.36–66. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1080/10590501.2015.1002999>.

FORMAN, F. Bray, *et al.* Cancer Incidence In Five Continents, Vol. X. Vol. X. 2014.

GARCÍA, Luz Stella, *et al.* Cali Cancer Registry Methods. Colombia Médica 49. 2018. p.109–20. Disponible en: <https://Doi.Org/10.25100/Cm.V49i1.3853>.

GARCÍA-PÉREZ, Javier, *et al.* Residential Proximity To Environmental Pollution Sources and Risk of Rare Tumors In Children. Environmental Research 151. 2016. p.265–74. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1016/J.Envres.2016.08.001>.

GARCÍA-PÉREZ, Javier, *et al.* Association Between Residential Proximity To Environmental Pollution Sources and Childhood Renal Tumors. [en línea]. Environmental Research 147. 2016. p.405–14. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1016/J.Envres.2016.02.036>.

GARCÍA-PÉREZ, Javier, *et al.* Childhood Leukemia and Residential Proximity To Industrial and Urban Sites. [en línea]. . Environmental Research 140. 2015. p.542–53. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1016/J.Envres.2015.05.014>.

GARCÍA-PÉREZ, Javier, *et al.* Risk of Bone Tumors In Children and Residential Proximity To Industrial and Urban Areas: New Findings From A Case-Control Study. [en línea]. *Science of The Total Environment* 579. 2017. p.1333–42. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1016/J.Scitotenv.2016.11.131>.

GARCÍA-PÉREZ, Javier, *et al.* Risk of Neuroblastoma and Residential Proximity To Industrial and Urban Sites: A Case-Control Study. *Environment International* 92. 2016. p.269–75. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1016/J.Envint.2016.04.023>.

GLASSI, Deborah, *et al.* Childhood Brain Tumours: Associations With Parental Occupational Exposure To Solvents. [en línea]. *British Journal of Cancer*. 2014. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1038/Bjc.2014.358>.

GONZALEZ, Alvaro Tafur. Código Civil Colombiano. Leyer. Vol. 2. 2013.

GOODMAN, Michael, *et al.* Cancer Cluster Investigations: Review of The Past and Proposals For The Future. [en línea]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014. Disponible en: <https://Doi.Org/10.3390/Ijerph110201479>.

GOUVEIA-VIGEANT, Tami y TICKNER, Joel. Toxic Chemicals and Childhood Cancer: A Review of The Evidence. A Publication of The Lowell Centre For Sustainable Production. University of Massachusetts Lowell. 2003.

GRUBESIC, Tony H.; WEI, Ran y MURRAY, Alan T. Spatial Clustering Overview and Comparison: Accuracy, Sensitivity, and Computational Expense. [en línea]. *Annals of The Association of American Geographers*. 2014. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1080/00045608.2014.958389>.

GUPTA, Sumit, Roberto Rivera-Luna, Raul C. Ribeiro, and Scott C. Howard. 2014. Pediatric Oncology As The Next Global Child Health Priority: The Need For National Childhood Cancer Strategies In Low- and Middle-Income Countries. *Plos Medicine* 11 (6): E1001656. <https://Doi.Org/10.1371/Journal.Pmed.1001656>.

HAJAT, Anjum; HSIA, Charlene y O'NEOÑÑ. Marie S. Socioeconomic Disparities and Air Pollution Exposure: A Global Review. [en línea]. *Current Environmental Health Reports* 2 (4). 2015. p.440–50. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1007/S40572-015-0069-5>.

HARADA, Masazumi. Minamata Disease: Methylmercury Poisoning In Japan Caused By Environmental Pollution. [en línea]. *Critical Reviews In Toxicology*. 1995. Disponible en: <https://Doi.Org/10.3109/10408449509089885>.

HARGREAVE, Marie, *et al.* Fertility Treatment and Childhood Cancer Risk: A Systematic Meta-Analysis. [en línea]. *Fertility and Sterility* 100 (1). 2013. p.150–61. <https://Doi.Org/10.1016/J.Fertnstert.2013.03.017>.

IARC - GLOBAL CANCER OBSERVATORY. *Globocan* 2012. <Http://Globocan.Iarc.Fr>.

IARC - International Agency For Research On Cancer. International Childhood Cancer Day: Much Remains To Be Done To Fight Childhood Cancer, No. February: 1–2. 2016.

IARC - International Agency For Research On Cancer. Monographs On The evaluation of carcinogenic risks to humans. [en línea]. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol. 96. 2002. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1002/Food.19940380335>.

IARC/WHO. Outdoor Air Pollution. In Monographs On The Evaluation of Carcinogenic Risks To Human. Vol. 109. Lyon. 2016.

IDEAM - Instituto De Hidrología Meteorología Y Estudios Ambientales. Informe Del Estado De La Calidad Del Aire En Colombia 2011-2015.

IDEAM - Instituto De Hidrología, Meteorología Y Estudios Ambientales. Hoja Metodológica Emisiones De Gei Per Cápita, 1–4. 2004.

IDROVO, Alvaro J. Three Criteria For Ecological Fallacy. [en línea]. Environmental Health Perspectives. 2011. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1289/Ehp.1103768>.

INSTITUTE NATIONAL CANCER. Dictionary of Cancer Terms. [en línea]. 2015. Disponible en: <Http://Www.Cancer.Gov/Dictionary>.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA. Boletín Epidemiológico Inc. Vol. 5. 2012.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Protocolo De Vigilancia En Salud Pública: Cáncer Infantil. Vol. 1. 2014.

JACQUEZ, Geoffrey M. Cluster Morphology Analysis. [en línea]. Spatial and Spatio-Temporal Epidemiology 1 (1). 2009. p.19–29. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1016/J.Sste.2009.08.002>.

JOHNSON, Kimberly J, *et al.* Parental Age and Risk of Childhood Cancer: A Pooled Analysis 20 (4). [en línea]. 2010. p.612–24. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1097/Ede.0b013e3181a5a332.Parental>.

KEEGAN, Thotmas J, *et al.* Case-Control Study of Paternal Occupation and Social Class With Risk of Childhood Central Nervous System Tumours In Great Britain, 1962–2006. [en línea]. *British Journal of Cancer* 108 (9). 2013. p.1907–14. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1038/Bjc.2013.171>.

KNOX, Ellen y GILMAN, Eric. Leukaemia Clusters In Great Britain. 2. Geographical Concentrations. [en línea]. *Journal of Epidemiology & Community Health* 46 (6). 1992. p.573–76. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1136/Jech.46.6.573>.

KNOX, Ellen. Childhood Cancers and Atmospheric Carcinogens. [en línea]. *Journal of Epidemiology & Community Health* 59 (2). 2005. p.101–5. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1136/Jech.2004.021675>.

KNOX, Ellen. Spatial Clustering of Childhood Cancers In Great Britain. *J Epidemiol Community Health* 50 (3). 1996. p.313–19.

KULLDORFF, Martin y NAGARWALLA, Neville Nagarwalla. Spatial Disease Clusters: Detection and Inference. [en línea]. *Statistics In Medicine* 14 (8). 1995. p.799–810. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1002/Sim.4780140809>.

KULLDORFF, Martin. A Spatial Scan Statistic. [en línea]. *Communications In Statistics - Theory and Methods* 26 (6). 1997. p.1481–96. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1080/03610929708831995>.

KURT, Straif; AARON, Cohen y JONATHAN, Samet. Air Pollution and Cancer. *Iarc Scientific Publications*, No. 104. 1990. p.240–51.

LA GUARDIA, Miguel De y ARMENTA, Sergio. *The Quality of Air*. Edited By Miguel De La Guardia and Sergio Armenta. 1st Ed. Vol. 73. Elsevier. 2016.

LANDRIGAN, Philip J, and Ruth A Etzel. 2013. Textbook of Children's Environmental Health. Oxford University Press. <https://Doi.Org/10.1093/Med/9780199929573.001.0001>.

LAVIGNE, Éric, *et al.* Maternal Exposure To Ambient Air Pollution and Risk of Early Childhood Cancers: A Population-Based Study In Ontario, Canada. [en línea]. Environment International. 2017. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1016/J.Envint.2017.01.004>.

LAWSON, Andrew B. The Statistical Analysis of Points Events Associated With A Fixed Point. University of St Andrews. 1991.

LAWSON, Andrew B. y WILLIAMS, Fiona L R. Armadale: A Case-Study In Environmental Epidemiology. [en línea]. Journal of The Royal Statistical Society. Series A (Statistics In Society) 157 (2). 1994.. p.285–98. Disponible en: Disponible en: <https://Doi.Org/10.2307/2983363>.

LAWSON, Andrew B., *et al.* Disease Mapping and Risk Assessment For Public Health. Public Health. 1st Ed. Wiley. 1999.

LAWSON, Andrew, *et al.* Handbook of Spatial Epidemiology. 2016.

LAWSON, Andrew. On The Analysis of Mortality Events Associated With A Prespecified Fixed Point. [en línea]. Journal of The Royal Statistical Society. Series A 156 (3). 1993. P.363–77. <https://Doi.Org/10.2307/2983063>.

LICHTENSTEIN, Paul, *et al.* Environmental & Heritable Factors In The Causation of Cancer. [en línea]. Nejm 343 (2). 2000. p.78–85. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1056/Nejm200007133430201>.

LITTLE, Julian. *Epidemiology of Childhood Cancer*. Iarc Scientific Publications No. 149. 1999.

LONDOÑO C., Libardo A.; RESTREPO E., Carolina Y MARULANDA O, Elisabeth. *Distribución Espacial Del Dengue Basado En Herramientas Del Sistema De Información Geográfica, Valle De Aburrá, Colombia*. (Spanish). *Spatial Distribution of Dengue Based On Geographic Information Systems Tools, Aburra Valley*. (English) 32 (1) 2014. p.7–15.

MAGRATH, Ian, *et al.* *Paediatric Cancer In Low-Income and Middle-Income Countries*. [en línea]. *The Lancet Oncology*. 2013. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70008-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70008-1).

MCDONALD, Jc, J Harris, y ARMSTRANG, B. 2004. *Mortality In A Cohort of Vermiculite Miners Exposed To Fibrous Amphibole In Libby, Montana*. *Occupational and Environmental Medicine* 61 (4): 363–66. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/Oem.2003.008649>.

MOHAI, Paul; PELLOW, David y ROBERTS, J. Timmons. *Environmental Justice*. [en línea]. *Annual Review of Environment and Resources* 34 (1) 2009. p.405–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-environ-082508-094348>.

MUSA, George J, *et al.* *Use of Gis Mapping As A Public Health Tool-From Cholera To Cancer*. [en línea]. *Health Services Insights* 6. 2013. p.111–16. Disponible en: <https://doi.org/10.4137/Hsi.S10471>.

NAROD, Steven y LENOIR, a, C Stiller, and Gm Lenoir. 1991. *An Estimate of The Heritable Fraction of Childhood Cancer*. *British Journal of Cancer* 63 (6): 993–99. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/Bjc.1991.216>.

NATIONAL CENTER FOR ENVIRONMENTAL HEALTH. Cdc - Cancer Clusters - Home. Accessed February 21, 2017. [en línea]. Disponible en: <https://Www.Cdc.Gov/Nceh/Clusters/>.

NORMAN, Rosana, *et al.* Environmental Contributions To Childhood Cancers. [en línea]. *Journal of Environmental Immunology and Toxicology* 1 (4). 2014. p.190–202. Disponible en: <https://Doi.Org/10.7178/Jeit.5>.

NÚÑEZ, Jorge y SARMIENTO, Diana. Inventario De Emisiones De Las Fuentes Fijas Ubicadas En La Vía Girón-Bucaramanga Desde El Puente El Palenque Hasta El Colegio La Salle. CdmB. 2011.

OMS - Organización Mundial de la Salud. Análisis De La Carga De Enfermedad Por Cáncer En Colombia. 2010-2014. [en línea]. Carga De La Enfermedad Por Enfermedad Crónica No Transmisible Y Discapacidad En Colombia, 110–18. 2015. Disponible en: <https://Doi.Org/Http://Www.Ins.Gov.Co/Lineas-De-Accion/Ons/Siteassets/Paginas/Publicaciones/5to%20informe%20ons%20v-F1.Pdf>.

OMS - Organización Mundial de la Salud. Evaluación De Los Efectos De La Contaminación Del Aire En La Salud De América Latina Y El Caribe. Washington Dc. 2005.

Guías Para La Calidad Del Aire, 1–239. [en línea]. 2004. Disponible en: <https://Doi.Org/Ops/Cepis/Pub/04.110>.

OMS – Organización Mundial de la Salud. Guías De Calidad Del Aire De La Oms Relativas Al Material Particulado, El Ozono, El Dióxido De Nitrógeno Y El Dióxido De Azufre, 1–21. 2005.

ORDÓÑEZ, Gonzalo. Salud Ambiental: Conceptos Y Actividades. [en línea]. Revista Panamericana De Salud Pública 7 (3). 2000. p.137–47. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1590/S1020-49892000000300001>.

ORTEGA-GARCÍA, Juan A., et al. Childhood Cancer In Small Geographical Areas and Proximity To Air-Polluting Industries. [en línea]. Environmental Research 156. 2017. p.63–73. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1016/J.Envres.2017.03.009>.

LOUDIN, Anna, *et al.* Impact of Residential Mobility On Exposure Assessment In Longitudinal Air Pollution Studies: A Sensitivity Analysis Within The Escape Project. [en línea]. The Scientific World Journal. 2012. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1100/2012/125818>.

PANEL PRESIDENT'S CANCER. Reducing Environmental Cancer Risk. [en línea]. Integrated Environmental Assessment and Management 6 (3). 2010. p.367–77. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1002/leam.70>.

PARDO-RAMOS, Constanza y CENDALES-DUARTE, Ricardo. Incidencia, Mortalidad Y Prevalencia De Cáncer En Colombia 2007-2011. Instituto Nacional De Cancerologia. Vol. 1. 2015.

PARK, Andrew S., *et al.* Exposure to ambient dichloromethane in pregnancy and infancy from industrial sources and childhood cancers in California. [en línea]. International Journal of Hygiene and Environmental Health. 2017. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1016/J.Ijheh.2017.06.006>.

PEARCE, Jamie y BOYLE, Paul. Is The Urban Excess In Lung Cancer In Scotland Explained By Patterns of Smoking?. [en línea]. Social Science and Medicine. 2005. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1016/J.Socscimed.2004.11.014>.

PETRIDOU, Eleni, *et al.* Aggregation of Childhood Leukemia In Geographic Areas of Greece. [en línea]. *Cancer Causes and Control* 8 (2). 1997. p.239–45. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1023/A:1018480515690>.

PINKERTON, Ross, *et al.* *Paediatric Oncology*. 2004

PISANI, Paola; PARODI, Stefano y MAGNANI, Corrado. Le Cause E I Fattori Di Rischio Delle Neoplasie Pediatriche Causes and Risk Factors For Childhood Cancer 37 (1). 2013. p.234–54.

POOLE, Charles, *et al.* Socioeconomic Status and Childhood Leukaemia: A Review. [en línea]. *International Journal of Epidemiology*. 2006. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1093/Ije/Dyi248>.

PORTA, Miguel. *A Dictionary of Epidemiology*. 5th Ed. Oxford University Press. 2008. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1093/Acref/9780195314496.001.0001>.

PUETT, Robin C., *et al.* Power Evaluation of Focused Cluster Tests. [en línea]. *Environmental and Ecological Statistics* 17 (3). 2010. p.303–16. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1007/S10651-009-0108-1>.

R CORE TEAM. *R Software*. R: A Language and Environment For Statistical Computing. Vienna, Austria. 2013. Disponible en: <http://Www.R-Project.Org/>.

RAMIS, Rebeca, *et al.* Risk Factors For Central Nervous System Tumors In Children: New Findings From A Casecontrol Study. *Plos One* 12 (2). 2017. p.1–14. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1371/Journal.Pone.0171881>.

RAMIS, Rebeca, *et al.* Spatial Analysis of Childhood Cancer: A Case/Control Study. *Plos One* 10 (5). 2015. E0127273. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1371/Journal.Pone.0127273>.

RANGEL, Sonia y TAMI, Lady. Un inventario de emisiones atmosféricas de las principales fuentes fijas ubicadas en la zona industrial de chimitá a lo largo de la vía entre El Palenque y Café Madrid. Universidad Pontificia Bolivariana. 2010.

REAL ACADEMIA ESPAÑOLA. Diccionario De La Lengua Española. [en línea]. El Diccionario De La Lengua Española, 1. 2014. Disponible en: <https://Doi.Org/10.2307/313964>.

REIS, Rejane De Souza, *et al.* Early Childhood Leukemia Incidence Trends In Brazil. [en línea]. *Pediatric Hematology and Oncology* 33 (2). 2016. p.83–93. Disponible en: <https://Doi.Org/10.3109/08880018.2015.1130763>.

REPÚBLICA DE COLOMBIA. Congreso de la República. Constitución Política De Colombia. Disponible en: [http://www.corteconstitucional.gov.co/inicio/Constitucion política de Colombia - 2015.pdf](http://www.corteconstitucional.gov.co/inicio/Constitucion%20pol%C3%ADtica%20de%20Colombia%20-%202015.pdf)

Ministerio de ambiente-vivienda y desarrollo territorial. Política de prevención y control de la contaminación del aire. dirección de desarrollo sectorial sostenible, 1–50. 2010.

REPÚBLICA DE COLOMBIA. Ministerio de Salud. Resolución Numero 8430 De 1993. Ministerio De Salud Resolución 2001 (octubre 4). 1993. p.1–19.

RESTREPO, Angela Cadavid; BAKER, Peter y CLEMENTS, Archie C A. National Spatial and Temporal Patterns of Notified Dengue Cases, Colombia 2007-2010. [en línea]. *Tropical Medicine & International Health : Tm & Ih* 19 (7). 2014. p.863–71. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1111/Tmi.12325>.

RIES, La Gurney, *et al.* Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States Seer Program 1975-1995. National Cancer Institute, Seer Program Nih Pub. N: Bethesda, Md. 1999.

RODRIGUEZ SOTOMONTE, Cesar Adolfo. Inventario De Emisiones Atmosféricas De Fuentes Fijas En La Industria Ladrillera De Gran Escala En El Área Metropolitana De Bucaramanga. Universidad Industrial De Santander. 2006.

ROSYCHUK, Rhonda J. Identifying Geographic Areas With High Disease Rates: When Do Confidence Intervals For Rates and A Disease Cluster Detection Method Agree? [en línea]. International Journal of Health Geographics 5. 2006. p.46. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1186/1476-072x-5-46>.

SCHMIEDEL, Sven, *et al.* Spatial Clustering and Space-Time Clusters of Leukemia Among Children In Germany, 1987-2007. [en línea]. European Journal of Epidemiology 25 (9). 2010. p.627–33. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1007/S10654-010-9488-7>.

SCIENCE FOR ENVIRONMENT POLICY. Links Between Noise and Air Pollution and Socioeconomic Status. [en línea]. 2016. Disponible en: <https://Doi.Org/10.2779/200217>.

SEIFI, Morteza. Exposure To Ambient Air Pollution and Risk of Childhood Cancers: A Population-Based Study In Tehran, Iran. [en línea]. Science of The Total Environment 646. 2019. p.105–10. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1016/J.Scitotenv.2018.07.219>.

SIERRASESUMAGA, Luis y ANTILLON, Federico. Tratado De Oncología Pediátrica. Pearson Ed. Madrid. 2006.

SNOW, John. On The Pathology and Mode of Communication of Cholera. [en línea]. Igarss 2014. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1007/S13398-014-0173-7.2>.

SPECTOR, Logan G.; PANKRATZ, Nathan y MARCOTTE, Erin L. Genetic and Nongenetic Risk Factors For Childhood Cancer. [en línea]. Pediatric Clinics of North America. 2015. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1016/J.Pcl.2014.09.013>.

SPYCHER, Ben Daniel. Parental Occupational Exposure To Benzene and The Risk of Childhood Cancer: A Census-Based Cohort Study. [en línea]. Environment International. 2017. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1016/J.Envint.2017.07.022>.

STEFFEN, C, *et al.* Acute Childhood Leukaemia and Environmental Exposure To Potential Sources of Benzene and Other Hydrocarbons; A Case-Control Study. [en línea]. Occup Environ Med 61 (9). 2004. p.773–78. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1136/Oem.2003.010868>.

STELIAROVA-FOUCHER E, Colombet M, Ries Lag, Hesseling P, Moreno F, Shin Hy, Stiller Ca. licc-3, International Incidence of Childhood Cancer Volume 3, Results, Citation. International Agency For Research On Cancer. [en línea]. 2017. Disponible en: <http://licc.iarc.Fr/Results/Citation.Php>.

STEWART, Bernard W. y WILD, Christopher P. World Cancer Report 2014. [en línea]. World Health Organization. Lyon, France. 2014. Disponible en: <https://Doi.Org/9283204298>.

STONE, Richard A. Investigations of Excess Environmental Risks Around Putative Sources: Statistical Problems and A Proposed Test. [en línea]. Statistics In Medicine 7 (6). 1988. p.649–60. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1002/Sim.4780070604>.

TORABI, Mahmou y ROSYCHUK, Rhonda Jean. An examination of five spatial disease clustering methodologies for the identification of childhood cancer clusters in Alberta, Canada. *Spatial and Spatio-Temporal Epidemiology* 2 (4). 2011. p.321–30. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1016/J.Sste.2011.10.003>.

TORTAJADA, J Ferrís, *et al.* Medio Ambiente Y Cáncer Pediátrico. *An Pediatr (Barc)* 61 (1). 2004. p.42–50.

UNEP, Unicef, and Who. Children In The New Millennium: Envi- Ronmental Impact On Health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003. [en línea]. World Health Organization. 2003. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1017/Cbo9781107415324.004>.

URIBE-PÉREZ, Claudia Janeth, *et al.* Cáncer Infantil En El Área Metropolitana De Bucaramanga. *Medunab* 14 (2). 2011. p.86–93.

VINSON, Florence, *et al.* Exposure To Pesticides and Risk of Childhood Cancer: A Meta-Analysis of Recent Epidemiological Studies. [en línea]. *Occupational and Environmental Medicine* 68 (9). 2011. p.694–702. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1136/Oemed-2011-100082>.

WALLER, Lance A. y GOTWAY, Carol A. Applied Spatial Statistics For Public Health Data. [en línea]. *Environmental Health*. Vol. 100. 2004. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1198/Jasa.2005.S15>.

WARD, Elizabeth, *et al.* Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014. *Ca Cancer J Clin* 64 (2). 2014. p.83–103. Disponible en: <https://Doi.Org/10.3322/Caac.21219>.

WIKIPEDIA. Wikipedia - Wikipedia, La Enciclopedia Libre. Media. 2001.

WILKINSON, Paul. Environmental Epidemiology. Edited By McGraw-Hill Companies. Paul Wilki. 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Ambient air pollution: a global assessment of exposure and burden of disease. 2016.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION (Amm). Declaración de helsinki de la amm - principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [en línea]. World Medical Association, Inc. 2013. p.1–8. Disponible en: <https://Doi.Org/10.1001/Jama.2013.281053>.

# **ANEXOS**

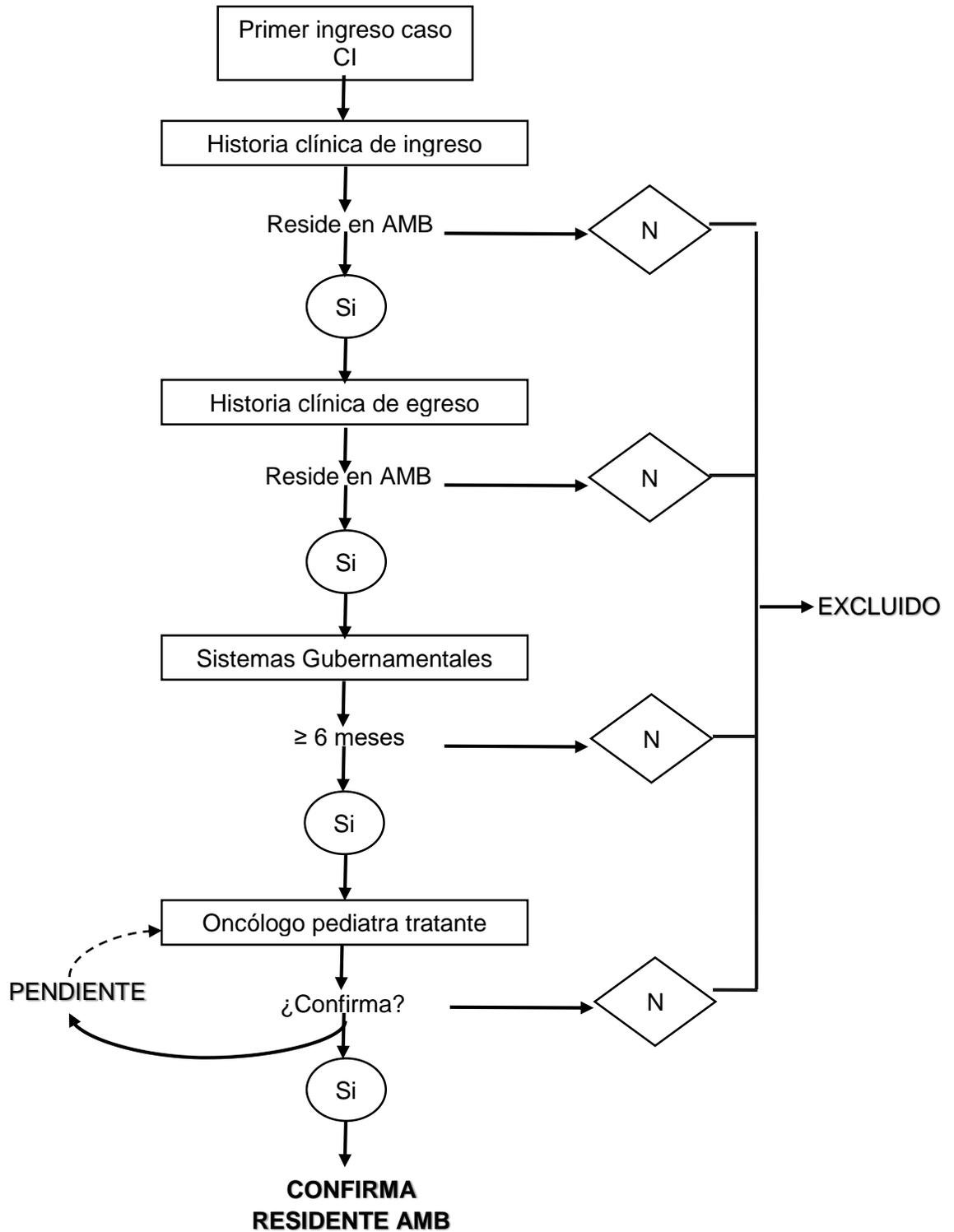
## Anexo A. Operacionalización de las variables

Tipo	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Valores que asume
<b>Dependiente</b>	Cáncer Infantil	Enfermedades en las que hay células anormales que se multiplican sin control y pueden invadir los tejidos cercanos, que se presentan entre el nacimiento y los 15 años de edad(21).	Paciente menor de 15 años, incluido y validado por el RPC-AMB con diagnóstico de cualquier tipo de Leucemia y tumores del SNC	Cualitativa-nominal-politómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemias</li> <li>• Tumores del Sistema Nervioso Central</li> <li>• Linfomas</li> <li>• Neuroblastoma</li> <li>• Retinoblastoma</li> <li>• Tumores renales</li> <li>• Tumores hepáticos</li> <li>• Tumores óseos</li> <li>• Sarcomas de tejidos blandos</li> <li>• Tumores de células germinales</li> <li>• Carcinomas y Melanomas</li> <li>• Otros no especificados</li> </ul>
	Residencia habitual del caso al momento del diagnóstico	Lugar en que se habita de manera regular y por un tiempo determinado(149).	Coordenadas de localización geográfica del lugar de residencia del niño al momento del diagnóstico. Registrado por el RPC-AMB o de pregunta del cuestionario	Cuantitativa-Continuación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Latitud en grados decimales</li> <li>• Longitud en grado decimales</li> </ul>

<b>Independiente</b>	Fuente fija industrial	Instalación situada en un lugar determinado e inamovible, destinada a operaciones materiales ejecutadas para la obtención, transformación o transporte de uno o varios productos naturales(150).	Coordenadas de localización geográfica del lugar de instalación de industrias. Consideradas en el inventario de fuentes fijas del CDMB	Cuantitativa-Continuación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Latitud en grados decimales</li> <li>• Longitud en grado decimales</li> </ul>
<b>Independiente</b>	Año del diagnóstico	Periodo temporal que tiene una duración de doce meses(150).	Año calendario del reporte en el RPC-AMB en el que se realizó el diagnóstico	Cuantitativa-Discreta-Intervalo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2000</li> <li>• 2001</li> <li>• 2002</li> <li>• 2003</li> <li>• 2004</li> <li>• 2005</li> <li>• 2006</li> <li>• 2007</li> <li>• 2008</li> <li>• 2009</li> <li>• 2010</li> <li>• 2011</li> <li>• 2012</li> </ul>
<b>Independiente</b>	Municipio	Entidad fundamental de la división político-administrativa del Estado(151)	Municipio del AMB de residencia reportada por el RPC-AMB en el momento del diagnóstico	Cualitativa-Nominal-Politomica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bucaramanga</li> <li>• Floridablanca</li> <li>• Piedecuesta</li> <li>• Girón</li> </ul>
<b>Independiente</b>	Edad	La edad biológica se refiere al tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo(152).	Años de vida en la fecha que se diagnosticado cáncer, registrado por el RPC o de pregunta del cuestionario	Cuantitativa Razón-Continua	Años cumplidos
<b>Independiente</b>	Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos(152)	Sexo biológico de pertenencia	Cualitativa-Nominal-Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Femenino</li> <li>• Masculino</li> </ul>

<b>Independiente</b>	Seguridad Social	Clasificación de la seguridad social integral según la ley 100 de 1993	Reportada por el RPC-AMB	Cualitativa-Nominal-Politómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subsidiado</li> <li>• Contributivo</li> <li>• Especial</li> <li>• Ninguno</li> </ul>
<b>Confusor</b>	Estrato Socioeconómico	Clasificación en estratos de los inmuebles residenciales que deben recibir servicios públicos(117).	Reportada por el RPC-AMB que corresponda a la residencia en el momento del diagnóstico.	Cualitativa-Ordinal-Politómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1</li> <li>• 2</li> <li>• 3</li> <li>• 4</li> <li>• 5</li> <li>• 6</li> </ul>

**Anexo B. Flujograma para determinar residencia de casos de cáncer en el RPC-AMB**



## Anexo C. Hoja de información del estudio

### **“IDENTIFICACIÓN DE CLUSTERS DE CÁNCER INFANTIL Y EXPLORACIÓN DE SU POSIBLE ASOCIACIÓN CON EXPOSICIÓN A FUENTES INDUSTRIALES DE CONTAMINACIÓN DEL AIRE EN EL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA”**

Investigador Principal

ANA MARIA VALBUENA GARCIA

Director

DRA. LAURA ANDREA RODRIGUEZ VILLAMIZAR

Co-Director

DRA. CLAUDIA JANETH URIBE PÉREZ

Con base en los principios establecidos en la Resolución 008430 de 4 de octubre de 1993 por la cual se establecen las normas para la investigación en salud en Colombia, específicamente en el Artículo 15, en lo relacionado con el Consentimiento Informado, usted deberá conocer acerca de esta investigación y aceptar participar en ella si lo considera conveniente.

Por favor, lea con cuidado y haga las preguntas que desee hasta que alcance una comprensión total.

El estudio “IDENTIFICACIÓN DE CLUSTERS DE CÁNCER INFANTIL Y EXPLORACIÓN DE SU POSIBLE ASOCIACIÓN CON EXPOSICIÓN A FUENTES INDUSTRIALES DE CONTAMINACIÓN DEL AIRE EN EL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA” **tiene como propósito** la identificación de agrupaciones de cáncer en niños menores de 15 años y analizar la asociación entre el riesgo de Cáncer infantil y la contaminación atmosférica por fuentes industriales en el Área Metropolitana de Bucaramanga, este estudio se realiza dentro del marco de un estudio nacional titulado: “IDENTIFICACIÓN DE CLUSTERS DE CÁNCER INFANTIL Y ANÁLISIS DE SU RELACIÓN CON EXPOSICIÓN

A FUENTES INDUSTRIALES DE CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA EN COLOMBIA”. El cual fue aprobado en octubre de 2017 por COLCIENCIAS.

**Usted es libre de aceptar participar en el estudio. La no aceptación en el estudio no tendrá ninguna consecuencia a nivel personal o relacionados con prestaciones de servicios de salud.** Si Usted no comprende alguna palabra, puedes pedir explicación a los investigadores.

Su hijo fue diagnosticado con algún tipo de Cáncer infantil entre el año 2000 al 2012. Por esta razón, se le está invitando a participar en esta investigación para evaluar si en el Área Metropolitana de Bucaramanga existen áreas geográficas con concentraciones elevadas de casos de cáncer infantil y así generar conocimiento actualizado sobre el cáncer en niños menores de 15 años. Esta información ayudará a generar políticas públicas de salud en Colombia para controlar la enfermedad. Para este estudio se espera que participen todos los niños residentes del Área Metropolitana de Bucaramanga que hayan recibido diagnóstico de algún tipo de Cáncer infantil.

La información se recolecta mediante preguntas estandarizadas, no se realizarán exámenes médicos, ni procedimientos, ni intervenciones en ustedes. Dentro de la información recolectada se encuentra la dirección de residencia al momento del diagnóstico de cáncer en el niño o niña y el cambio de residencia en los dos años antes de recibir el diagnóstico. No se requiere ninguna información adicional, ni se requiere acceder a registros clínicos. Se conservará la confidencialidad y privacidad de la información obtenida.

Este estudio permitirá a los investigadores evaluar si en el Área Metropolitana de Bucaramanga (AMB) existen áreas geográficas con concentraciones elevadas de casos de leucemia infantil. y así generar conocimiento actualizado más sobre el cáncer en niños menores de 15 años.

**En el estudio no se realizará ningún tratamiento o manejo, solamente se recolectará y analizará la información obtenida.**

### **Información general**

El estudio será patrocinado por El Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias) y la Universidad Industrial de Santander (UIS). Participaran todos los niños menores de 15 años que hayan recibido diagnóstico de algún tipo de Cáncer Infantil entre el año 2000 a 2012 y que fueran residentes del AMB.

**Procedimientos que se realizarán durante el estudio**

No se realizará ninguna intervención ni procedimiento médico y solo se le pedirá que conteste dos preguntas, una única vez. Su participación no tendrá ningún costo.

**Quién verá los datos de su hijo/a**

En el estudio no se incluirá su nombre, ni datos de documentos de identificación. La información recopilada se mantendrá con carácter confidencial, dentro de las disposiciones de la ley en Colombia y las normatividades éticas internacionales. Su información recogida estará disponible solo al personal autorizado por parte de los investigadores, los Comités de Ética y las autoridades reguladoras nacionales, lo que permitirá comprobar que el estudio se lleva a cabo correctamente. En todos los informes y presentaciones realizados sobre el estudio, ni Usted, ni su hijo serán identificados por sus nombres o documentos de identificación.

**Usted puede rehusarse a ingresar o usted puede retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier razón sin penalidad y sin ningún efecto futuro. Usted puede preguntar hasta su satisfacción todo lo relacionado con el estudio y su participación.**

## **Anexo D. Consentimiento informado para padres o representantes legales de niños participantes en el estudio**

### **“IDENTIFICACIÓN DE CLUSTERS DE CÁNCER INFANTIL Y EXPLORACIÓN DE SU POSIBLE ASOCIACIÓN CON EXPOSICIÓN A FUENTES INDUSTRIALES DE CONTAMINACIÓN DEL AIRE EN EL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA”**

Yo \_\_\_\_\_, identificado/a con la cc \_\_\_\_\_ acepto la participación voluntaria de mi hijo en esta investigación

- He recibido y leído la hoja de información del estudio “IDENTIFICACIÓN DE CLUSTERS DE CÁNCER INFANTIL Y EXPLORACIÓN DE SU POSIBLE ASOCIACIÓN CON EXPOSICIÓN A FUENTES INDUSTRIALES DE CONTAMINACIÓN DEL AIRE EN EL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA”.
- Recibí una explicación de cuál es la naturaleza del estudio, el objetivo y lo que se esperará de la participación de mi hijo
- Se me ha dado el tiempo suficiente para hacer preguntas de los procedimientos, el proceso de evaluación y su finalidad; y por lo tanto, poder decidir de manera autónoma si deseo que mi hijo participe o no.
- Mis preguntas han sido respondidas satisfactoriamente y he quedado satisfecho con la información recibida.
- Comprendo que la decisión de que mi hijo participe en el estudio es voluntaria.
- Entiendo que los resultados se mantendrán confidenciales, de conformidad con las leyes de mi país.
- Entiendo que mi hijo/a no se beneficiará con los resultados de este estudio; pero se espera que sí sea útil para niños que tengan la misma enfermedad en el futuro.
- Se que soy libres de retirar el consentimiento para la participación de mi hijo/a en la investigación en cualquier momento sin que esto lo/la perjudique en su atención médica posterior; simplemente deberán notificar al investigador de su decisión.

Por lo tanto, estoy de acuerdo con la participación de mi hijo en el estudio “IDENTIFICACIÓN DE CLUSTERS DE CÁNCER INFANTIL Y EXPLORACIÓN DE SU

POSIBLE ASOCIACIÓN CON EXPOSICIÓN A FUENTES INDUSTRIALES DE CONTAMINACIÓN DEL AIRE EN EL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA”.

Entiendo que recibiré una copia firmada y fechada de este consentimiento informado.

\_\_\_\_\_  
Nombre del padre/madre o tutor legal      Nombre del padre/madre o tutor legal

\_\_\_\_\_  
No. Documento de identidad      Teléfono de contacto

Fecha del consentimiento: \_\_\_\_\_ (DD/MM/YYYY)

Yo, el abajo firmante, reconozco haber proporcionado toda la información necesaria para la comprensión del estudio “IDENTIFICACIÓN DE CLUSTERS DE CÁNCER INFANTIL Y EXPLORACIÓN DE SU POSIBLE ASOCIACIÓN CON EXPOSICIÓN A FUENTES INDUSTRIALES DE CONTAMINACIÓN DEL AIRE EN EL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA” para el individuo mencionado anteriormente. Yo certifico que en la medida de mi conocimiento, la persona que firma este consentimiento comprende la naturaleza, las demandas, los beneficios y riesgos de participar y que su firma es válida y dada libremente.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Investigador      Firma del Investigador

Fecha: \_\_\_\_\_

**Anexo E. Tasas de incidencia de cáncer infantil para el AMB y sus municipios entre 2000-2015.**

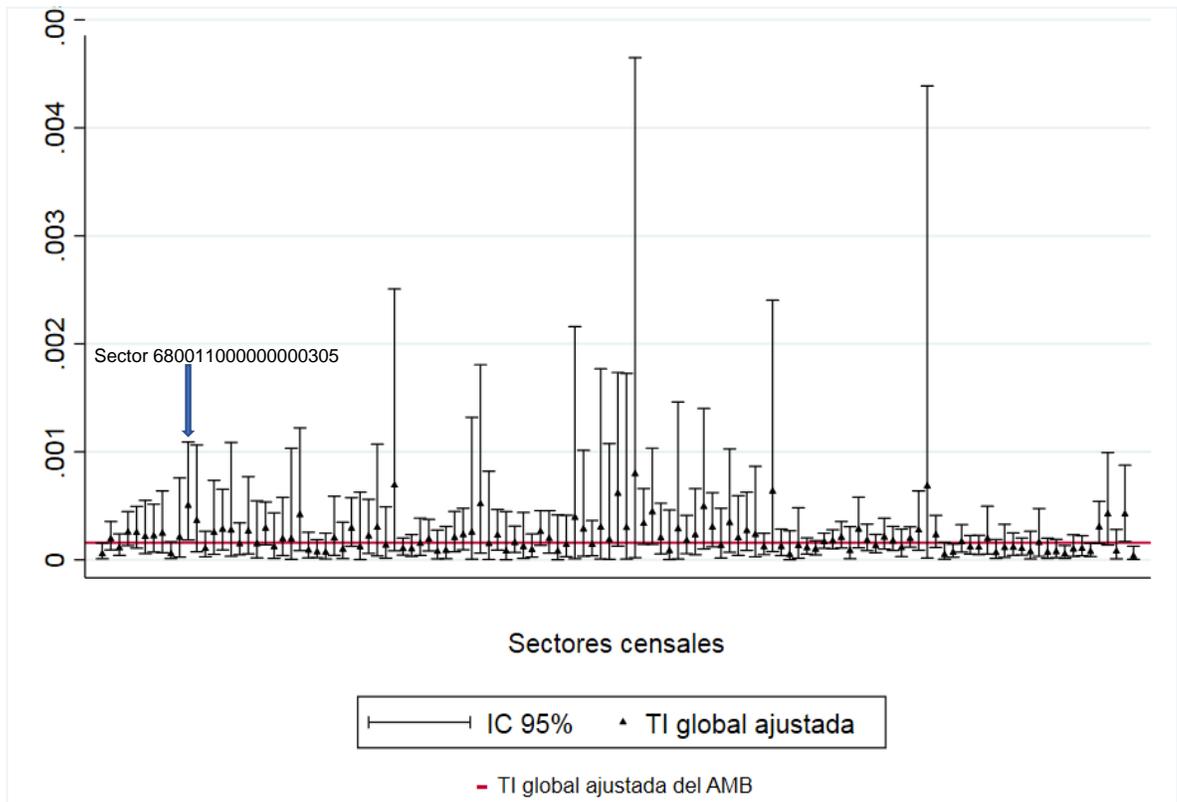
	<b>Específica por millón niños &lt; 15 años</b>	<b>Estandarizada* por millón niños &lt;15 años</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Acumulada</b>			
AMB	158,12	158,92	(147,18 – 171,34)
Bucaramanga	180,36	181,25	(163,11 – 200,85)
Floridablanca	166,24	168,41	(144,23 – 195,48)
Girón	106,71	106,71	(83,34 – 134,60)
Piedecuesta	115,14	115,31	(88,99 - 146,98)
<b>Año 2000</b>			
AMB	103,53	104,05	(69,68 - 149,41)
Bucaramanga	137,26	138,37	(83,30 – 216,03)
Floridablanca	56,69	57,97	(15,51 – 145,80)
Girón	80,00	78,82	(16,25 – 231,25)
Piedecuesta	89,25	88,34	(18,21– 258,96)
<b>Año 2001</b>			
AMB	149,89	150,06	(108,14 – 202,85)
Bucaramanga	145,54	145,66	(88,95 – 225,01)
Floridablanca	170,26	169,75	(87,68 – 296,69)
Girón	130,64	130,88	(42,48 – 305,41)
Piedecuesta	117,53	118,46	(32,27 – 302,91)
<b>Año 2002</b>			
AMB	150,15	151,07	(108,86 – 204,21)
Bucaramanga	161,58	163,20	(102,24 – 247,05)
Floridablanca	113,92	117,09	(50,52– 230,15)
Girón	205,14	206,86	(89,31 – 407,26)
Piedecuesta	29,06	30,07	(0,76 – 164,85)
<b>Año 2003</b>			
AMB	139,9	140,14	(99,63 – 191,60)
Bucaramanga	170,89	171,11	(108,43 – 256,81)
Floridablanca	214,90	217,54	(121,67 – 358,73)
Girón	0,0	0,0	(0,0 – 93,00)
Piedecuesta	28,78	27,65	(0,70 – 157,38)
<b>Año 2004</b>			
AMB	187,40	188,10	(140,45 – 246,70)
Bucaramanga	218,17	220,29	(147,47 – 316,36)
Floridablanca	158,88	161,22	(80,42 – 288,32)
Girón	123,00	124,35	(40,37 – 290,09)
Piedecuesta	171,30	166,17	(60,98 – 363,40)
<b>Año 2005</b>			
AMB	134,20	135,96	(95,69 – 187,40)
Bucaramanga	152,60	154,03	(94,03 – 237,91)
Floridablanca	175,17	179,69	(92,74 – 313,54)
Girón	48,90	48,75	(5,90 – 176,38)

	<b>Específica por millón niños &lt; 15 años</b>	<b>Estandarizada* por millón niños &lt;15 años</b>	<b>IC 95%</b>
Piedecuesta	85,10	86,63	(17,82 – 252,32)
<b>Año 2006</b>			
AMB	160,74	160,66	(116,68 – 215,77)
Bucaramanga	177,73	176,88	(112,03 – 265,63)
Floridablanca	222,07	225,89	(126,29 – 372,52)
Girón	24,17	23,70	(0,60 – 133,41)
Piedecuesta	141,27	138,52	(44,96 – 324,52)
<b>Año 2007</b>			
AMB	169,50	171,81	(125,73 – 229,19)
Bucaramanga	180,12	183,13	(116,01 – 274,76)
Floridablanca	195,63	201,92	(107,41 – 344,83)
Girón	119,70	118,71	(38,51 – 277,57)
Piedecuesta	140,93	139,43	(45,19 – 326,32)
<b>Año 2008</b>			
AMB	171,11	168,44	(123,27 – 224,85)
Bucaramanga	206,37	201,21	(131,35 – 295,28)
Floridablanca	183,94	181,27	(93,52 – 317,39)
Girón	95,02	96,34	(26,23 – 246,12)
Piedecuesta	112,62	111,84	(30,42 – 287,05)
<b>Año 2009</b>			
AMB	169,08	171,06	(124,72 – 228,92)
Bucaramanga	201,29	203,04	(131,29 – 299,85)
Floridablanca	125,01	127,68	(55,04 – 251,32)
Girón	141,53	140,89	(51,67 – 306,97)
Piedecuesta	168,77	174,20	(63,86 – 377,27)
<b>Año 2010</b>			
AMB	178,46	180,10	(132,28 – 239,52)
Bucaramanga	212,53	213,05	(139,04 – 312,38)
Floridablanca	207,20	212,53	(113,07– 363,06)
Girón	140,53	141,33	(51,85 – 307,47)
Piedecuesta	56,18	57,60	(6,96 – 206,51)
<b>Año 2011</b>			
AMB	168,77	170,39	(123,76 – 228,76)
Bucaramanga	207,51	207,00	(133,83 – 305,82)
Floridablanca	113,80	119,42	(48,01 – 244,76)
Girón	139,42	140,22	(51,44 – 305,02)
Piedecuesta	140,13	143,55	(46,61 – 333,75)
<b>Año 2012</b>			
AMB	174,35	175,41	(127,91 – 234,74)
Bucaramanga	160,22	162,34	(97,67 – 253,50)
Floridablanca	265,30	267,65	(152,89- 434,67)
Girón	115,20	113,67	(36,90 – 265,91)
Piedecuesta	167,63	169,42	(62,15 – 368,30)
<b>Año 2013</b>			

	<b>Específica por millón niños &lt; 15 años</b>	<b>Estandarizada* por millón niños &lt;15 años</b>	<b>IC 95%</b>
AMB	19,56	19,65	(14,58 – 25,90)
Bucaramanga	18,85	19,04	(11,93 – 28,84)
Floridablanca	18,60	18,82	(9,39 – 33,67)
Girón	20,53	20,50	(9,37 – 38,92)
Piedecuesta	22,25	22,15	(9,56 – 43,68)
<b>Año 2014</b>			
AMB	146,11	146,49	(103,13 – 201,94)
Bucaramanga	182,91	182,21	(112,73 – 278,71)
Floridablanca	155,14	154,86	(70,76- 294,20)
Girón	112,92	112,16	(36,42 – 262,04)
Piedecuesta	55,37	55,37	(6,69 – 199,82)
<b>Año 2015</b>			
AMB	135,43	136,60	(94,59– 190,87)
Bucaramanga	194,74	197,17	(123,50 – 298,48)
Floridablanca	122,92	125,84	(50,57 – 258,64)
Girón	22,33	21,95	(0,55 – 123,35)
Piedecuesta	110,04	110,21	(30,02– 282,10)

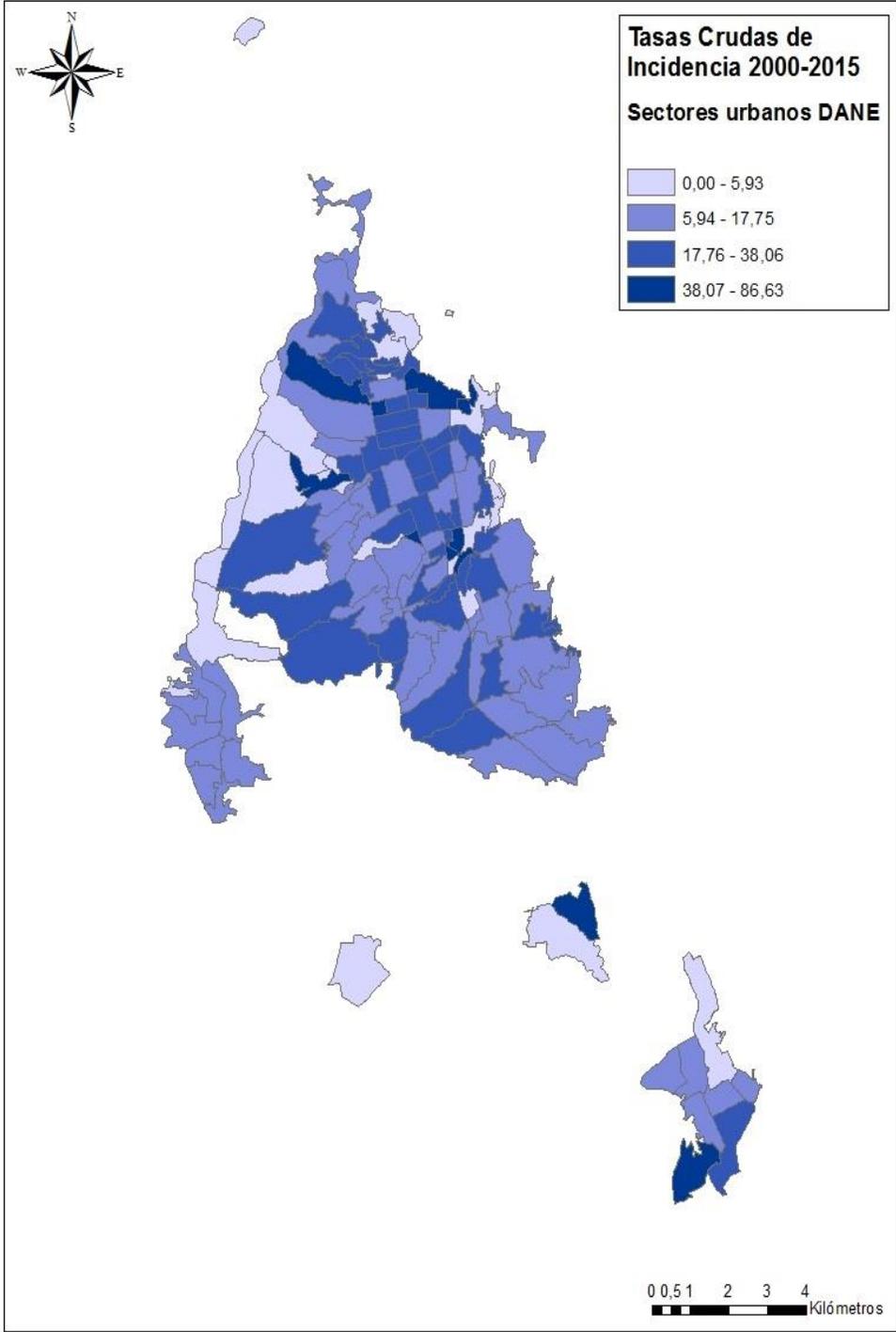
\*Estandarizada por edad y sexo

**Anexo F. Tasas de incidencia de cáncer infantil estandarizadas por edad-sexo para los sectores censales DANE del AMB entre 2000-2015**

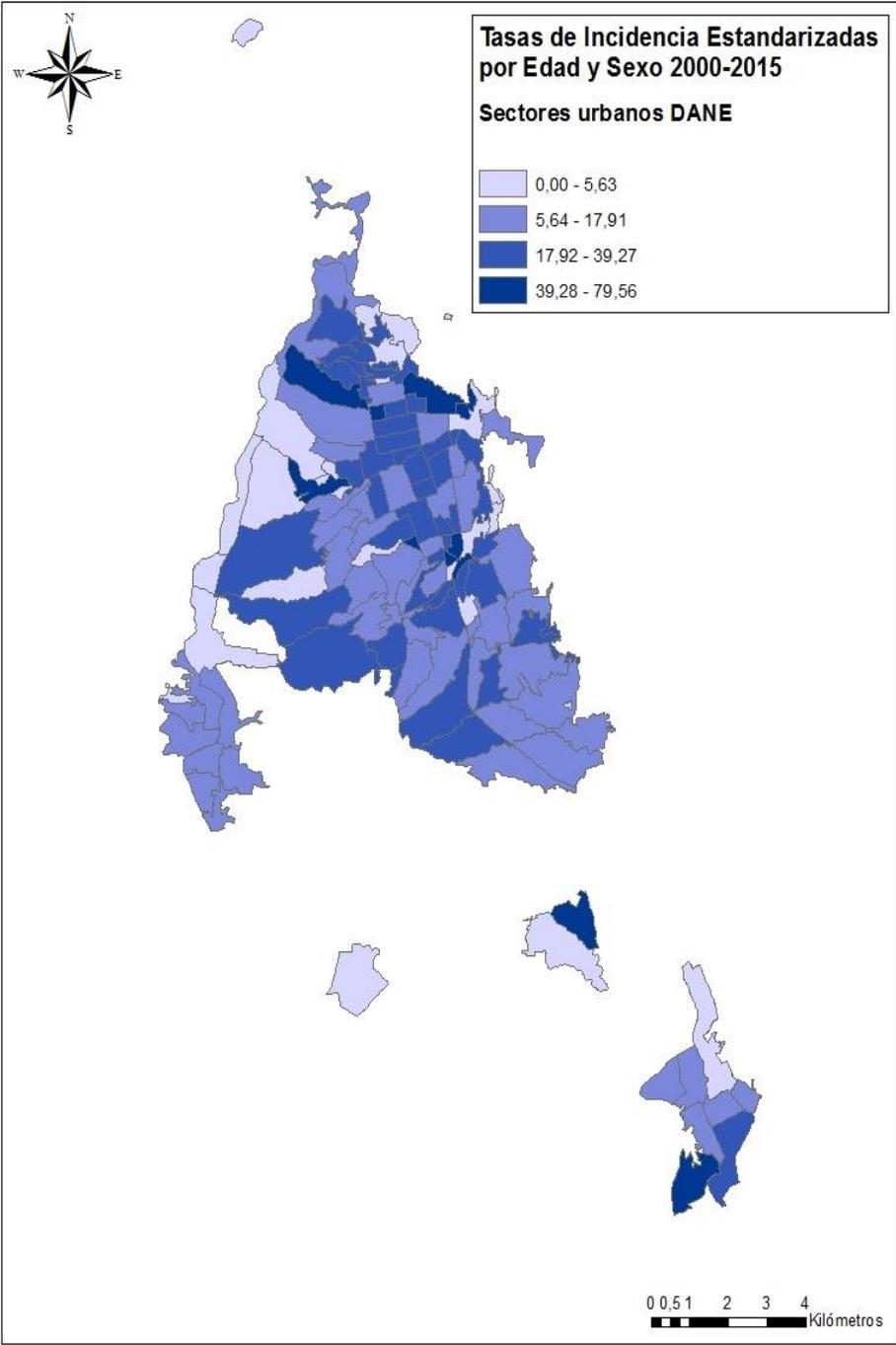


\*Se incluyen solo los 121 sectores censales que tuvieron al menos un caso de CI en el periodo.

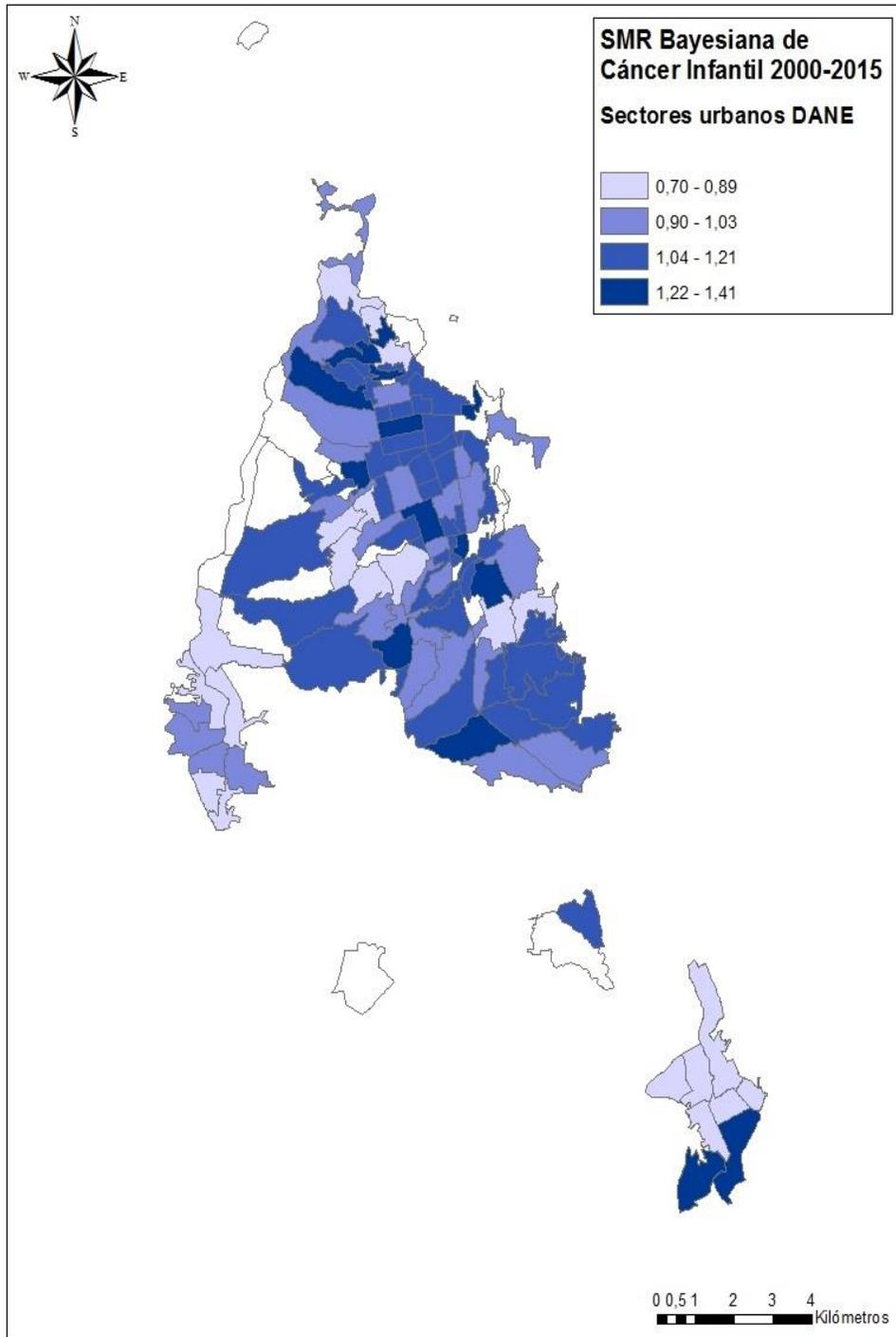
**Anexo G. Mapa coroplético de las tasas de incidencia específicas acumuladas de cáncer infantil en el área urbana de los municipios del AMB entre 2000-2015.**



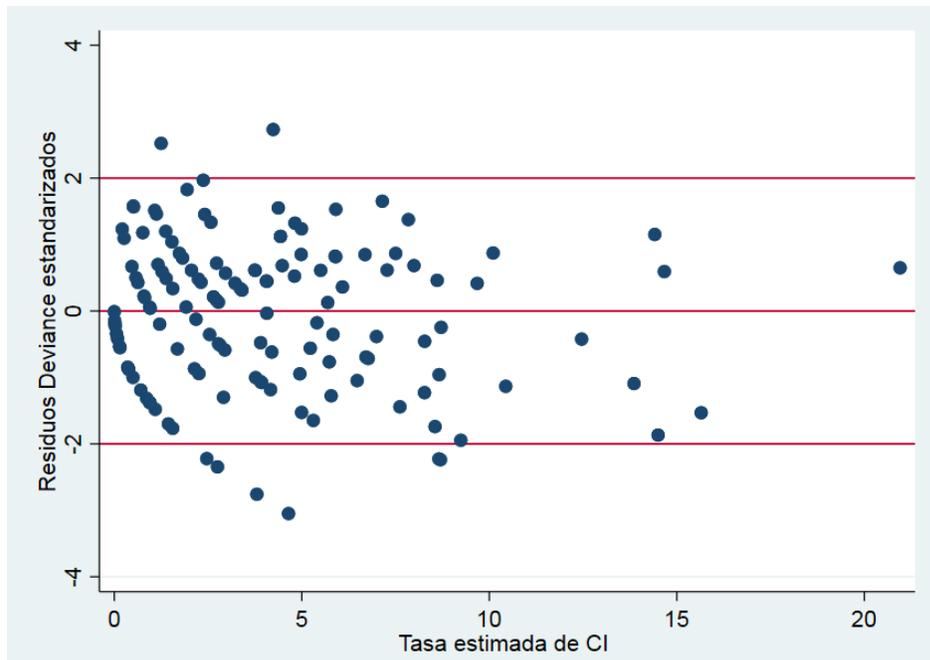
**Anexo H. Mapa coroplético de las tasas de incidencia estandarizadas por edad-sexo de cáncer infantil en el área urbana de los municipios del AMB entre 2000-2015.**



**Anexo I. Razón de morbilidad estandarizada bayesiana de cáncer infantil en el área urbana de los municipios del AMB entre 2000-2015.**



**Anexo J. Evaluación de la homocedasticidad de los residuos de deviance del modelo Poisson para el aglomerado industrial A**



Nota: Residuos de deviance estandarizados en función de la tasa estimada de CI del modelo; la mayoría de los puntos se encuentran entre -2 y 2, lo que significa que el modelo final ajustado es un buen modelo para los datos.