



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACTULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

***“Clusters espaciales de cáncer infantil
en el estado de Sonora”***

TESIS

QUE PARA OBTENER DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. RUTH DÍAZ MICHEL

HERMOSILLO, SONORA

AGOSTO, 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACTULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“Clusters espaciales de cáncer infantil

en el estado de Sonora”

TESIS

QUE PARA OBTENER DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. RUTH DÍAZ MICHEL

DRA. ELBA VÁZQUEZ PIZAÑA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA,
INVESTIGACIÓN Y CALIDAD HIES

**DR. LUIS ANTONIO
GONZÁLEZ RAMOS**

DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL
INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA

DIRECTOR DE TESIS

**DR. RAMIRO ALBERTO
GARCÍA ÁLVAREZ**

PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme disfrutar cada día de mi trabajo y mi familia, por darme fortaleza, dejarme continuar con mis proyectos y por recordarme cada día de su presencia en las caritas de mis niños.

A Iván, mi hijo, compañero de viaje y cómplice de desvelos, por vivir conmigo cada experiencia, por compartir su tiempo con mis guardias y formar parte de este sueño, por ser el mejor preinterno que he tenido, por ser mi motivo para seguir adelante y sobre todo por su paciencia y amor.

A mis padres por su apoyo incondicional, por ser mis pilares fundamentales sin los que no pudiera haber cumplido mis metas y a los que les debo todo lo que soy.

A mis hermanos, por su cariño y por estar ahí siempre para aconsejarme y animarme cuando más lo he necesitado, y a Víctor, mi pequeño sobrino por ser una chispa de alegría en mis días.

A mis amigas de la adolescencia que continúan siendo confidentes a la distancia, por estar siempre ahí para escucharme.

A mis amigos más recientes, compañeros residentes, hermanas y hermanos adoptivos que me ofrecieron su ayuda y fungieron por uno o muchos días como madres sustitutas de mi hijo, a quienes les debo infinitamente por cada gesto de cariño para él y para mi.

A enfermeras y enfermeros, imprescindibles en mi labor de cada día.

A mis maestros pediatras, médicos ejemplares a los que les debo mucho de lo aprendido en estos años y a los que recordaré con mucho cariño siempre, y a mis residentes de mayor jerarquía por sus enseñanzas, confianza y amistad.

A mi director de tesis, Dr. Homero Rendón García por su ayuda para la realización de este trabajo y a la Dra. Denisse Patricia Rivera de la Torre por su colaboración.

ÍNDICE

Introducción	6
Resumen	7
Planteamiento del problema	9
Pregunta de investigación	10
Marco teórico	11
Objetivo	22
General	22
Específico	22
Hipótesis	22
Nula	22
Alternativa	22
Justificación	23
Metodología	25
Resultados	27
Discusión	34
Conclusión	38
Bibliografía	39

INTRODUCCIÓN

En países desarrollados, durante décadas recientes se ha documentado un aumento en la incidencia, una disminución en la mortalidad y un aumento en la supervivencia por cáncer en la niñez y adolescencia; por el contrario en México y en otros países de Latinoamérica se ha podido identificar un incremento en las tasas de mortalidad por cáncer en los últimos 20 años. Encabezando la lista de las muertes infantiles por cáncer se encuentran las leucemias, los tumores del sistema nervioso y los linfomas, por su parte en el grupo de adolescentes son las leucemias, los tumores en huesos o articulaciones y los linfomas las principales causas.¹

En los últimos años la expectativa de vida ha ido en aumento para todos los niños mexicanos. Sin embargo, al presentarse una disminución de la tasa de mortalidad en los primeros tres años de vida, la población pediátrica ingresa al grupo etáreo con mayor prevalencia de cáncer infantil. Este cambio epidemiológico ha condicionado que en la República Mexicana la segunda causa de mortalidad entre los 5 y 14 años de edad sea, precisamente debida a padecimientos oncológicos. Se estima que la incidencia anual de cáncer en México es de 122 casos nuevos por millón de habitantes menores de 15 años.² Es por esto que en este país el cáncer infantil se considera un problema importante de salud pública.

Dada la importancia del cáncer infantil, en el año 2005 se llevó a cabo el Registro Nacional del Seguro Popular (SP) de cáncer infantil ya que se desconocían los aspectos básicos epidemiológicos del cáncer en estas etapas de la vida que pudieran modificar su incidencia y prevalencia. Después de 5 años de registro, se capturaron alrededor de 10,000 casos nuevos de

cáncer infantil a nivel nacional, y específicamente en la región del noroeste se han registrado alrededor de 400 casos atendidos en el Sector Salud. Hasta el momento este registro ha sido analizado en forma descriptiva por los responsables del programa.

Como es sabido, el cáncer pediátrico es resultado de la interacción de determinantes constitucionales genéticos y medioambientales, por lo que en Europa y los Estados Unidos se han desarrollado sistemas de vigilancia medioambiental que incluyen en sus herramientas la obtención de mapas con indicadores de salud. Éstos han demostrado su utilidad como instrumentos para generar hipótesis sobre posibles etiologías de la enfermedad.³ Esto ha provocado que más frecuentemente se lleven a cabo análisis sobre la distribución espacial de eventos basados en los principios de la georreferencia. El abordaje en algunos estudios en cáncer pediátrico ha sido a través de *clusters* o conglomerados espaciales en aras de demostrar estadísticamente alguna relación a algún factor determinado.³

El objetivo del presente estudio epidemiológico fue identificar la distribución de *clusters* espaciales y su significancia como casos prevalentes de cáncer infantil en la población sin seguridad social atendida por los servicios de salud de Sonora en base a la información obtenida en el Registro Nacional de cáncer del SP.

RESUMEN

Título: *Clusters* espaciales de cáncer infantil en el estado de Sonora

Introducción: En los últimos años en México, como en otros países de Latinoamérica, se ha podido identificar un incremento en las tasas de mortalidad por cáncer infantil colocándola como la segunda causa de mortalidad entre los 5 a 14 años de edad. Se desconoce la distribución de posibles agrupaciones o *clusters* espaciales de cáncer de la infancia en el estado de Sonora que pudiera demostrarse fueran estadísticamente significativos.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio epidemiológico de tipo ecológico, exploratorio de los casos de cáncer infantil del Registro Nacional del Seguro Popular realizado del año 2005 a 2013. Se ubicaron geográficamente los domicilios de los casos utilizando el paquete de *software* Google Earth TM. Para el análisis de los datos se evaluó la Razón de Incidencia Estandarizada (RIE) para observar la relación de casos observados y esperados y determinar a significancia de las agrupaciones y conformar los *clusters* espaciales de cáncer infantil.

Resultados: Se localizaron geográficamente 170 casos de cáncer infantil dentro de los municipios del estado de Sonora utilizando el *software* Google Earth TM, 40% leucemias y 59% de tumores sólidos, el 44% del género femenino y el 55% masculino, estos porcentajes son similares a los reportados en la literatura. El valor de la RIE en el estado de Sonora fue mayor a 1, permitiendo considerar a las agrupaciones de casos como de valor significativo que definen la formación de *clusters* espaciales de cáncer infantil.

Conclusiones: Se identificó la existencia de *clusters* espaciales de cáncer infantil en Sonora través de un estudio ecológico, es necesario realizar mas pruebas estadísticas para corroborar los datos. Contar con un registro de casos de cáncer infantil a nivel nacional confiable y completo es primordial para conocer su epidemiología.

Palabras clave: *cluster* espacial, cáncer infantil, estudio ecológico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad se desconoce la distribución geográfica de posibles agrupaciones y sus factores de riesgo para cáncer de la infancia en el estado de Sonora, la ausencia de conocimientos en este rubro constituye un campo amplio para la investigación.

Anteriormente no se contaba con suficientes datos sobre la incidencia y sobrevida debido a la ausencia de un registro de los casos de cáncer en el país, lo que motivó la creación de un Registro Nacional de cáncer, mismo que ha permitido observar aspectos diversos relacionados con la patología, sociodemográficos como la edad, sexo, ubicación, estimación de casos por zona; así como la existencia de antecedentes heredofamiliares, aspectos clínicos, supervivencia y mortalidad. La base de datos obtenida del Registro Nacional de cáncer infantil es una fuente rica de información que puede ser aprovechada para la realización de diferentes estudios epidemiológicos, hasta el momento dicha base no ha sido analizada para determinar factores de riesgo.

Los estudios epidemiológicos de casos cáncer infantil tradicionalmente se han llevado a cabo mediante análisis estadísticos de incidencia, prevalencia y análisis de frecuencia, lo que dificulta en forma integral la relación multifactorial con la que se desarrolla el proceso neoplásico en la infancia. En la actualidad los estudios ecológicos han demostrado ser de utilidad valiosa en el análisis de múltiples patologías, novedosos *software* facilitan de manera importante la ubicación espacial de los casos con mayor exactitud, y favorecen al análisis de múltiples factores de riesgo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la distribución epidemiológica de *clusters* espaciales del registro de cáncer infantil en el estado de Sonora?

MARCO TEÓRICO

Los eventos de la carcinogénesis pueden acontecer en cualquier momento de la ontogenia o renovación de los tejidos, condicionando la formación de un tumor, el cual está compuesto de células con características de desarrollo y potenciales diferentes a las del tejido sano. Se ha documentado que, *in vitro*, la carcinogénesis es un proceso que consiste en una fase de iniciación, promoción y finalmente progresión. Estos pasos son el resultado de una serie de alteraciones en los genes que funcionan en la transducción, que regulan por lo menos los cuatro parámetros principales de la célula y su interacción con su microambiente, definiéndolos como: a) regulación de la progresión del ciclo célula, b) apoptosis, c) diferenciación, d) migración y angiogénesis. En el caso de una neoplasia maligna, estas funciones celulares se encuentran muy alteradas, mostrando un potencial diferente a las de las células normales.⁴

En la actualidad se dispone de evidencia que señala que el cáncer es el resultado de mutaciones múltiples en el ácido desoxirribonucleico de las células tumorales. En el caso de los tumores malignos en niños con un componente hereditario, la alteración genética se ha transmitido de alguno de los progenitores al hijo, o bien se puede tratar de una nueva mutación presente en el ovocito o el espermatozoide antes de la fecundación. Por lo tanto un niño puede tener una predisposición hereditaria para desarrollar cáncer en ausencia de antecedentes familiares para cáncer. Esto puede deberse a una alteración constitucional de los cromosomas, como es el caso del síndrome de Down, o a una nueva mutación en un gen con predisposición a una neoplasia, por ejemplo, del gen *Rb*.⁴

Indiscutiblemente, dentro del contexto de la carcinogénesis, es necesario señalar que los factores desencadenantes se desconocen con exactitud, especialmente en la población pediátrica; sin embargo, los factores exógenos conocidos por condicionar cáncer en el ser humano, sobre todo en adultos incluyen los ambientales, estilos de vida, ocupacionales, ingesta de productos farmacológicos, biológicos y genético/familiares. Probablemente, los biológicos y, principalmente, los genético/familiares son los que mas se correlacionan con el cáncer en la infancia.⁴

La radiación es una de las causas mejor conocidas de cáncer infantil, como en el caso de la exposición a altas dosis de radiación en sobrevivientes de bombas atómicas que incrementa el riesgo de presentación de leucemia aguda, leucemia mieloide crónica, osteosarcoma, entre otros. Por su parte la exposición a campos electromagnéticos como las líneas de poder, electrodomésticos y grandes maquinarias eléctricas y su relación con el desarrollo de cáncer aún es controversial, sin embargo se ha encontrado asociación con el riesgo de leucemia y cáncer cerebral cuando existe exposición adicional a otros agentes potencialmente carcinógenos.⁵

Como ejemplo de carcinogénesis por exposición transplacentaria a medicamentos está el adenocarcinoma vaginal en hijas de mujeres que ingirieron la hormona dietilestilbestrol durante el embarazo en la década de los setentas. También está bien identificada la relación de la quimioterapia utilizada para algún tipo de cáncer inicial que posteriormente incrementa el riesgo de cánceres secundarios. De igual manera se ha descrito la exposición a tabaco como

responsable de cáncer sobre todo en adultos, sin embargo se debe tomar en cuenta que el 16% de niños y 15% de niñas de entre 16 y 19 años de edad son fumadores activos, y una gran cantidad de niños son fumadores pasivos por padres fumadores ya desde el embarazo y hasta la infancia.⁵

Muchos pesticidas herbicidas o insecticidas son carcinogénicos relacionados con linfoma, leucemia o sarcoma de tejidos blandos, como el ácido fenoxiacético y los pesticidas organoclorados u organofosfatados. Los niños son expuestos en hogares, jardines, patios, alimentos, agua de consumo así como directamente en el caso de los niños que trabajan en granjas o viven cerca de los campos de siembra. Aún no es muy clara la relación del cáncer infantil con otros agentes químicos con los que los niños están en contacto por exposición ocupacional parental, sin embargo se ha observado que en aquellos que se exponen al asbesto llegan a desarrollar mesoteliomas en décadas posteriores de su vida. También se ha reportado la relación de cáncer en la infancia con la ingesta de agua potable que contenga altas concentraciones de flúor o cloro en ciertas regiones.⁵

En pediatría la neoplasia más común es la leucemia aguda, 35% de las neoplasias de la infancia; seguida de linfomas y posteriormente, de tumores sólidos. Esta última entidad tiene características peculiares. Por un lado, un buen porcentaje de los tumores es de estirpe histopatológica embrionaria; por lo tanto, la presencia de tumores epiteliales -carcinomas- es poco común. Dentro del grupo de leucemias, las descritas como agudas ocupan aproximadamente 95 a 97% de todas las leucemias de la población infantil. De estas, las

linfoblásticas con todas sus variedades representan el 75% mientras que las de estirpe mieloide el 25%.⁴

En el caso particular de los linfomas, la variedad no Hodgkin en niños menores de 10 años es mas común que el linfoma de Hodgkin. En el linfoma no Hodgkin, las variedades histopatológicas mas usuales son aquellas provenientes de los sistemas de células B y relativamente poco frecuentes aquellas de estirpe T. Asimismo, su sitio de presentación anatómica mas común son los linfomas intraabdominales extralinfáticos. Entre los tumores sólidos, las neoplasias más comunes son las del sistema nervioso central, seguidas de otras entidades muy poco frecuentes y, en ciertos casos, excepcionales de la población adulta. Hay otros tumores sólidos muy comunes en México, especialmente el retinoblastoma, el cual se observa en áreas rurales, semirurales y con menor frecuencia en las ciudades.⁴

En el caso particular de género, prácticamente todas las neoplasias de la infancia son mas comunes en niños que en niñas. La edad de presentación también es variable; en términos generales, el cáncer puede estar presente desde la etapa neonatal hasta los 18 años de edad. En ese mismo contexto, el rango de máxima expresión es entre los tres a nueve años de edad. Sin embargo, esta situación varía mucho cuando se mencionan tumores específicos. Por ejemplo, el retinoblastoma y neuroblastoma están comúnmente presentes en niños por debajo de los tres años de edad, el tumor de Wilms entre los tres a seis años, mientras que las leucemias agudas entre los cuatro a siete años de edad. Por otro lado, el osteosarcoma preferentemente se presenta en la adolescencia. Al hacer un análisis de las neoplasias más comunes por grupo de edad se pueden observar grandes diferencias, mismas que se expresan en la tabla 1.⁴

Tabla 1. Principales tumores en edades específicas en México⁴			
Orden de Frecuencia	< 1 año	1 a 12 años	13 a 18 años
1°	Leucemia aguda	Leucemia aguda	Linfomas
2°	Tumores de SNC	Tumores de SNC	Tumores de SNC
3°	Retinoblastoma	Linfomas	Tumores óseos malignos
4°	Tumor de Wilms	Tumore de Wilms	Leucemia aguda

*DGE/SS,2001

SNC, sistema nervioso central.

El cáncer es una entidad de distribución mundial, esta patología se está colocando como la causa principal de muerte en niños en los Estados Unidos, a pesar del progreso en los ensayos clínicos y la mejoría significativa en las tasas de sobrevivencia. Se sabe que en los últimos 20 años en aquel país se observó un incremento en la incidencia de 11.5 casos por cada 100,000 niños en 1975 a 14.8 por cada 100,000 niños en el año 2004.⁶

Desde hace tiempo se reconocía la necesidad de realizar investigaciones a nivel nacional para describir las características de presentación del cáncer en la etapa infantil. En la década pasada en México se realizó un consenso entre las instituciones de salud en el que se arrojaban datos sobre los casos atendidos con un promedio de 321 nuevos casos de cáncer infantil al año por cada sede, también se reportaba una media de abandono en el tratamiento en los primeros tres meses posteriores al diagnóstico del 26%, lo que repercutió en los costos directos de atención en la unidades hospitalarias.⁷ El impacto a nivel socioeconómico tanto a nivel familiar como en la macroeconomía del país es un factor que también apoya el estudio del comportamiento de las patologías englobadas en la categoría de cáncer infantil.

De igual manera se cuenta con estadísticas locales que muestran que el cáncer en los adultos ocupa 95% de los casos, el 5% restante de las neoplasias se identifican en la infancia; las principales causas registradas para la Secretaria de Salud del Estado de Sonora, son las leucemias agudas 40%, linfomas 15%, tumores del sistema nervioso central 10%, entre otras, según lo reportan las estadísticas del Hospital Infantil del Estado de Sonora, dicha información se muestra en la tabla 2.⁸

Tabla 2. Incidencia de cáncer en el Hospital Infantil del Estado Sonora 1979-2009 n=981		
Padecimiento	Casos	Porcentaje
Leucemias	394	40
Linfomas	149	15
Tumores de sistema nervioso central	101	10
Sarcomas de partes blandas	81	8
Tumores óseos	53	5
Tumor de Wilms	48	4
Histiocitosis de células de Langerhans	38	3
Retinoblastoma	31	3
Neuroblastoma	23	2
Tumores de gónadas	30	3
Tumores de hígado	7	0.7
Otros	26	2

Tomado del Registro de casos del Hospital Infantil del Estado de Sonora

Por otra parte, dentro de los estudios epidemiológicos se encuentra la variedad de estudio ecológico que se enfoca en la comparación de grupos, en lugar de individuos. Estos protocolos se han conducido por científicos sociales desde hace más de un siglo y se han utilizado ampliamente por epidemiólogos en muchas áreas de investigación. Las medidas ecológicas utilizadas en estos estudios se clasifican en medidas de agregación: que recopilan las observaciones derivadas de individuos en cada grupo, las medidas ambientales: que son las

características físicas del lugar en el que se ubica el grupo y las medidas globales que son los atributos de los grupos o lugares. Como meta subyacente de los estudios epidemiológicos, éstos deben crear inferencias biológicas o bioconductuales sobre los efectos en el riesgo a nivel individual, o bien inferencias ecológicas sobre efectos en un grupo.⁹

Como ventajas de los estudios ecológicos se tienen el bajo costo y por lo tanto la conveniencia para realizarlos, son prácticos para estimar efectos a la exposición, son análisis estadísticamente y conceptualmente más sencillos de realizar. Sin embargo existen ciertos problemas metodológicos relacionados que limitan la inferencia causal, especialmente la inferencia biológica, entre los que se mencionan el sesgo ecológico a nivel individual, debido a la heterogeneidad de los niveles de exposición o los niveles de covarianza dentro de los grupos, lo que se conoce ampliamente como falacia ecológica.⁹

Otros problemas en los estudios ecológicos son el control de los factores de confusión, la carencia de datos adecuados que pueden ser incompletos o poco fiables, la ambigüedad temporal que se complica por la existencia de un periodo latente entre la exposición y la ocurrencia de la enfermedad y la migración dentro de los individuos dentro de los grupos, entre otros.⁹

El estudio sobre los patrones geográficos de las enfermedades se ha convertido en una demanda a las autoridades en salud pública debido al aumento en la conciencia pública sobre los peligros potenciales en el ambiente. Sin embargo los avances en tecnología y nueva paquetería de *software* disponible facilitan la detección estadística de patrones espaciales de

las enfermedades, lo que se conoce con el nombre de conglomerado o *cluster*, es decir un grupo de ocurrencias limitado geográficamente, de suficiente tamaño y concentración para ser improbable de ocurrir por azar. Un proceso alternativo a la identificación de los *clusters* es el mapeo de la enfermedad, utilizado con propósitos descriptivos para identificar los patrones de la variación geográfica y desarrollar secundariamente ideas sobre la causa de la enfermedad.¹⁰

Los mapas ofrecen una representación visual de muchos de los determinantes sociales de problemas clínicos que las palabras escritas en páginas no pueden, éstos ofrecen una nueva perspectiva de las patologías. El desarrollo y disponibilidad de los sistemas de información geográfica ha incrementado de manera importante la sofisticación y poder analítico en el mapeo y su potencial para ser usado en propósitos de salud pública se reconoce desde hace tiempo. Es así como el uso de *Internet* para crear dichos mapas disponibles para el público ofrece nuevas opciones entre las que se encuentra el paquete de *software* nombrado Google Earth TM, que se ha utilizado como herramienta útil en la elaboración de estudios ecológicos. Algunas de las limitantes en su aplicación son que no todas las áreas del mundo se encuentran identificadas por cuadrículas con exactitud, o no cuentan con la leyenda que los etiqueta sobre todo en sitios que se encuentren fuera de áreas urbanas.¹¹

Un estudio de Galway y colegas publicado en el 2012 sobre mortalidad en Irak probó la utilidad de Google Earth TM para examinar *clusters* y las ubicaciones en los vecindarios sin necesidad de estar en los sitios identificados.¹² Por su parte, Santos en 2010 realizó un estudio sobre la demarcación de vecindarios para estudiar factores contextuales y salud en el que

involucraba la misma paquetería de *software* donde propuso la identificación de vecindarios administrativos poligonales creados con criterios socioeconómicos.¹³

Chang y colegas crearon un mapa base georreferenciado por satélite utilizando imágenes disponibles de Google Earth™ en un estudio sobre dengue en el país de Nicaragua en el año 2009, en este ensayo se pudieron observar los detalles sobre las locaciones que contenían objetos que predisponían al desarrollo larvario como lotes abandonados o cementerios, lo que permitió identificar con exactitud las áreas, y concluyeron que ésta puede ser una tecnología implementada en muchas naciones en vías de desarrollo a bajo costo.¹⁴

Como antecedentes relacionados a la realización de este estudio, en la literatura se cuenta con reportes de estudios previos sobre la identificación de *clusters* espaciales enfocados al cáncer infantil. En 2005, el grupo de investigadores encabezado por Mosavi realizó un estudio en Terán, para la identificaron *clusters* de cáncer infantil, realizando un análisis descriptivo y analítico donde se calcularon las tasas de incidencia que a nivel de esa región fue de 176.3 casos por cada millón de niños menores de 15 años. Se detectaron áreas con riesgo relativo de casi 5 de retinoblastoma y de leucemia con riesgo relativo de 1.7, sin embargo no identificaron patrones estadísticamente significativos.¹⁵

Por su parte Lertxundi, también en 2005, realizó un estudio de conglomerados o *clusters* de cáncer en Girona donde se determinó que no existía diferencia entre los casos observados y esperados, concluyendo que es posible que la incidencia de cáncer registrada en aquella región pudiera no ser la real.¹⁶

También en España, pero en la región de Murcia se realizó un estudio similar por López en 2008, la tasa media que en este caso de reportó fue de 14.1 casos por cada 100,000 niños, de igual manera no se pudieron identificar *clusters* espaciales de cáncer pediátrico a pesar de las variaciones de las tasas de incidencia, que fue mayor en el noroeste de la zona estudiada, las posibles causas reportadas fueron la baja prevalencia, los largos periodos de latencia y la poca fiabilidad de los datos, destacando también la migración materna.^{3, 17}

Contrario a los resultados negativos para la detección de *clusters* por los estudios mencionados, en Florida en 2010, Amin y colegas describieron evidencia de *clusters* espaciales y espaciales-temporales de cáncer infantil utilizando datos del Censo de los Programas de la Asociación de Tumores Pediátricos de Florida. La incidencia encontrada en el sur de Florida fue de 14.1 por cada 100,000 en 2005, que incrementó levemente a 15.7 por cada 100,000 en 2007. Los índices fueron consistentemente mayores a los reportados para toda Florida, y dicha situación se repitió en el noreste del estado. Se llegó a la conclusión de que es posible encontrar factores ambientales localizados o la posibilidad de algún patógeno viral o bacteriano diseminado de persona a persona que pudieran estar involucrados en las áreas geográficas identificadas como sospechosas. Los autores señalaron que la fiabilidad del registro utilizado como base de datos hace poco probable que los *clusters* de cáncer en este estudio se debieran a un posible sesgo.⁶

De igual manera Mc Nally en 2009 publicó un estudio sobre *clusters* de cáncer en la infancia en Gran Bretaña que incluyó 32,323 casos de entre cero y 14 años, mostrando resultados

significativos en los *clusters* espaciales y espaciales-temporales de leucemia, sarcoma de tejidos blandos y tumor de Wilms, destacando que se utilizaron metodología estadística previamente probada y datos de alta calidad.¹⁸

A nivel regional existen pocos estudios ecológicos que utilizaran la asociación de *clusters* como metodología para identificar poblaciones con riesgos, Álvarez en 2009 estudió la mortalidad infantil relacionada con la marginación urbana realizando un análisis espacial y mediante sistemas de información geográfica, encontrando agrupamientos espaciales significativos en la ciudad de Hermosillo, Sonora. Destacó que el análisis espacial es una estrategia valiosa para la comprensión de la distribución geográfica de eventos de salud y sus factores de riesgo. Para el 2010 el mismo autor y colegas publicaron un análisis sobre determinantes espaciales y socioeconómicas de tuberculosis en la misma ciudad.^{19,20}

Expuestos los antecedentes sobre múltiples estudios con un diseño estadístico epidemiológico de tipo ecológico se consideró importante la realización de este estudio utilizando la paquetería de *software* Google Earth TM a nivel local, ya que al momento no se encuentran publicados estudios similares llevados a cabo en el estado de Sonora sobre cáncer infantil.

OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar la distribución espacial de cáncer pediátrico en el estado de Sonora registrados en base epidemiológica del SP desde el año 2005.

Objetivos específicos

1. Conocer la base de datos del Registro Nacional de cáncer infantil del SP.
2. Identificar la distribución espacial de *clusters* de acuerdo al domicilio registrado en la base de datos del Registro Nacional de cáncer infantil del SP,
3. Analizar la distribución de conglomerados o *clusters* espaciales de cáncer pediátrico en municipios del estado de Sonora del año 2005 al 2013.

HIPÓTESIS

H_a= El cáncer infantil se distribuye en agrupaciones espaciales que pueden definir la formación de un *cluster*.

H₀= El cáncer infantil no se distribuye en agrupaciones espaciales que pueden definir la formación de un *cluster*.

JUSTIFICACIÓN

En algunos estudios de investigación se busca realizar la ubicación espacial de diferentes muestras poblacionales; una de las nuevas tendencias para analizarlos incluye el análisis por georreferencia de dichos datos. Para ello se han diseñado metodologías y algoritmos que permiten agrupar las áreas de los mapas en regiones homogéneas, buscando obtener mapas que no pierdan la representación de los fenómenos capturados en su distribución original.¹⁰

Estudios de cáncer han creado mapas que señalan la ubicación de casos de cáncer, definidos como conglomerados o *clusters* espaciales, donde existe una ocurrencia de un número mayor al esperado de casos de una malignidad dentro de un grupo de personas, dentro de un área geográfica o en un periodo de tiempo determinados.⁶ Con esto se puede identificar los posibles factores de riesgo con la etiología de las enfermedades en estudio.

Existe una extensa cantidad de estudios acerca de los *clusters* espaciales en cáncer de la infancia a nivel mundial, la mayoría dirigidos a la leucemia infantil, con muy diversas metodologías estadísticas que han ido evolucionando conforme al desarrollo tecnológico.²¹ Sin embargo, no hay antecedentes de estudios epidemiológicos que determinen la existencia de conglomerados o *clusters* espaciales vinculados con la etiología del cáncer infantil a nivel nacional o regional. Parece prudente entonces realizar este tipo de estudios en base al hecho de que la etiología del cáncer infantil es un proceso de riesgo multifactorial que involucra un gran número de variables.²²

De llevarse a cabo este tipo de investigaciones se obtendría información que podría considerarse valiosa, sustentando futuras investigaciones orientadas a la identificación de carcinógenos específicos de algunas localidades y que posteriormente permitirían crear estrategias orientadas a la eliminación de los mismos.

El presente estudio pretende obtener información sobre la existencia de conglomerados o *clusters* espaciales de cáncer infantil; su ubicación geográfica es de gran importancia para el estado de Sonora ya que la investigación sobre las patologías que engloba esta entidad debe ser prioridad tanto para la región como para el país, debido a las recientes tendencias en la epidemiología mundial. El conocimiento que se genere de este estudio será de utilidad para aclarar si es significativa la asociación de casos, y de ser así dar pie a futuras investigaciones que ahondaran en los factores de riesgo locales como la exposición a determinados carcinogénicos que estén relacionados con el desarrollo del cáncer en la infancia.

Los resultados que se obtengan beneficiarán directamente a la población de la región ya que se podrán realizar observaciones que sea útiles a la Secretaría de Salud para la posible creación de programas tendientes a disminuir la exposición a factores de riesgo relacionados con el cáncer infantil y de esta manera continuar el enfoque preventivo de las políticas de salud.

METODOLOGÍA

Estudio, área y población

Se realizó un estudio epidemiológico de tipo ecológico, exploratorio en pacientes con diagnóstico de cáncer infantil con residencia en el estado de Sonora, registrados en la base de datos del Registro Nacional de cáncer infantil del SP.

La unidad de análisis, por tratarse de un estudio ecológico se trata de los municipios del estado de Sonora donde habitan pacientes con cáncer infantil.

Se utilizó una base de datos obtenida del Registro Nacional del SP de cáncer infantil hasta 2013, de donde se obtuvo la información referente al domicilio de los pacientes. Los sitios fueron ubicados geográficamente estableciendo el municipio, colonia y calle mediante el paquete de *software* Google Earth TM disponible a través de *Internet* para la creación de un mapa donde se pudieran identificar la localización de *clusters* espaciales.

Los criterios de inclusión utilizados fueron: pacientes con diagnóstico de algún tipo de cáncer, incluidos en el Registro Nacional del SP de cáncer infantil, que fueran habitantes de cualquier municipio del Estado de Sonora y cuyo domicilio registrado fuera localizable a partir del paquete de *software* Google Earth TM.

Como criterios de exclusión se consideraron: pacientes de los que no se tuviera registro completo sobre su domicilio, los criterios de eliminación: pacientes que tuvieran domicilio que no fuera localizable a partir del paquete de *software* Google Earth™.

Se pudieron obtener datos a cerca de la edad, sexo, municipio de residencia y tipo de cáncer de cada caso, identificado como leucemia o tumor sólido; esta última categoría incluye a todos los tipos de patología oncológica que no fueran leucemias. Los datos se utilizaron para realizar una descripción de la población estudiada. También se evaluó la Razón de Incidencia Estandarizada (RIE), que expresa la relación entre los casos observados y esperados;

$$RIE_l = \frac{O_l}{E_l}$$

donde O_l son los casos observados y E_l son los casos esperados utilizando la población de referencia de los municipios del Censo de población del INEGI del año 2010 y la incidencia reportada mas recientemente para el estado de Sonora de cáncer infantil de 6.71 por cada 100,000 habitantes.²³ Una RIE mayor que la unidad indicaría que el número de casos observados es mayor a lo que se esperaría, lo que demostraría la significancia estadística de la agrupación y por lo tanto la formación de un *cluster* espacial.

RESULTADOS

De la base de datos consultada para la realización del presente estudio, el Registro Nacional del SP de cáncer infantil contenía un total de 384 casos, de los cuales fue posible ubicar en el paquete de *software* Google Earth TM a 170 casos de pacientes con diagnóstico de cáncer infantil.

Los casos identificados se distribuían de la manera que muestra la tabla 3, y se ubicaban en 18 de los 72 municipios del estado de Sonora; se identificaron 69 casos de leucemia, lo que representó el 40% del total, y 101 resultaron ser tumores sólidos es decir el 59% de los casos.

El análisis epidemiológico de prevalencias para el municipio de Hermosillo registró el mayor número de casos, por su mayor densidad de población; en los demás municipios de Sonora no mencionados en la tabla 3 no se localizó algún caso. Los tumores sólidos en un 58% fueron los más prevalentes en Hermosillo; 41% correspondieron a hematopatía maligna de tipo leucemia. En segundo lugar por orden de frecuencia se encontraron los municipios de Caborca y Nogales con 13 casos respectivamente; en Caborca el 84% fueron tumores sólidos y el 15% leucemias, Nogales es más afectado por leucemias en un 54% y el resto de 46% fueron tumores sólidos.

Por el contrario, los municipios con menor cantidad de casos fueron Álamos, Benito Juárez, Etchojoa, Magdalena y San Ignacio Río Muerto, lugares con menor número de habitantes, donde se pudieron ubicar solo un caso por cada población.

Tabla 3. Tipo de cáncer por municipio del estado de Sonora. HIES 2013					
Municipio	Leucemias		Tumores sólidos		Total
	Casos	%	Casos	%	
Agua Prieta	4	36	7	63	11
Álamos	0	0	1	100	1
Altar	1	50	1	50	2
Benito Juárez	1	100	0	0	1
Caborca	2	15	11	84	13
Cananea	3	75	1	25	4
Etchojoa	0	0	1	100	1
Guaymas	4	50	4	50	8
Hermosillo	39	41	55	58	94
Huatabampo	3	75	1	25	4
Ímuris	1	33	2	66	3
Magdalena	0	0	1	100	1
Navojoa	2	40	3	60	5
Nogales	7	54	6	46	13
Puerto Peñasco	1	33	2	66	3
San Ignacio Río Muerto	0	0	1	100	1
San Luis Río Colorado	1	33	1	66	2
Santa Ana	0	0	3	100	3
Total	69	41	101	59	170

El número de casos por género resultó ser mayor en el sexo masculino como se observa en la tabla 4, la distribución masculino 55% y femenino 44% determinó una relación 1.2/1 a favor del género masculino. Esta predominancia fue marcada en la ciudad de Hermosillo con el 60% de hombres y 39% de mujeres respectivamente. Esta misma relación de género M/F se registró en 6 municipios: Altar, Caborca, Huatabampo, Navojoa, Puerto Peñasco y San Ignacio Río Muerto.

Otros nueve municipios: Agua Prieta, Álamos, Benito Juárez, Cananea, Etchojoa, Ímuris, Magdalena, Nogales y Santa Ana, invirtieron su relación M/F con predominio del sexo femenino, como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Sexo de casos con cáncer por municipio del estado de Sonora. HIES 2013					
Municipio	Femenino		Masculino		Total
	Casos	%	Casos	%	
Agua Prieta	7	63	4	36	11
Álamos	1	100	0	0	1
Altar	0	0	2	100	2
Benito Juárez	1	100	0	0	1
Caborca	5	38	8	61	13
Cananea	3	75	1	25	4
Etchojoa	1	100	0	0	1
Guaymas	4	50	4	50	8
Hermosillo	37	39	57	60	94
Huatabampo	1	25	3	75	4
Ímuris	2	66	1	33	3
Magdalena	1	100	0	0	1
Navojoa	2	40	3	60	5
Nogales	8	61	5	38	13
Puerto Peñasco	0	0	3	100	3
San Ignacio Río Muerto	0	0	1	100	1
San Luis Río Colorado	1	50	1	50	2
Santa Ana	2	66	1	33	3
Total	76	44	94	55	170

En Sonora los grupos de edad mostraron una distribución de casos de cáncer que se puede observar en la tabla 5. El grupo de 5 años o menos registró un porcentaje menor de 9% en comparación con los grupos de 6 a 10 años, 11 a 15 años y 16 a 20 años con 24%, 27% y 27%, respectivamente.

Tabla 5. Edad de casos de cáncer del estado de Sonora. HIES 2013		
Edad	Casos	%
1 a 5 años	16	9
6 a 10 años	42	24
11 a 15 años	46	27
16 a 20 años	47	27
21 a 25 años	19	11
Total	170	

Se muestra también en la tabla 5 un grupo de casos de 21 a 25 años donde se ubicaron pacientes que se encontraban en seguimiento por haber tenido una edad de presentación de cáncer antes de los 20 años.

Los resultados evaluados por grupo de edad observados por municipios y representados en la tabla 6 muestran las mismas frecuencias a nivel local, Hermosillo cuenta con un 8% de casos en casos de 1 a 5 años, 27%, 27% y 25% en los siguientes grupos etáreos. Caborca presentó una distribución de casos similar a la de Hermosillo, para los niños menores de 5 años el 7%, de 6 a 10 años 15%, 11 a 15 años 30%, 16 a 20 años 30%. En Nogales los porcentajes fueron de 15%, 23%, 38% y 7% por cada categoría.

Tabla 6. Edad de casos con cáncer por municipio del estado de Sonora. HIES 2013											
Municipio	1 a 5		6 a 10		11 a 15		16 a 20		21 o más		Total
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	
Agua Prieta	2	18	2	18	1	9	4	36	2	18	11
Álamos	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0	1
Altar	0	0	1	50	0	0	1	50	0	0	2
Benito Juárez	0	0	0	0	0	0	1	100	0	0	1
Caborca	1	7	2	15	4	30	4	30	2	15	13
Cananea	1	25	1	25	1	25	0	0	1	25	4
Etchojoa	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0	1
Guaymas	0	0	1	12	4	50	3	37	0	0	8
Hermosillo	8	8	26	27	26	27	24	25	10	10	94
Huatabampo	1	25	0	0	1	25	2	50	0	0	4
Ímuris	0	0	1	33	0	0	2	66	0	0	3
Magdalena	0	0	0	0	0	0	1	100	0	0	1
Navojoa	1	20	2	40	1	20	1	20	0	0	5
Nogales	2	15	3	23	5	38	1	7	2	15	13
Puerto Peñasco	0	0	1	33	0	0	1	33	1	33	3
San Ignacio Río Muerto	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0	1
San Luis Río Colorado	0	0	1	50	0	0	1	50	0	0	2
Santa Ana	0	0	1	33	0	0	1	33	1	33	3
Total	16		42		46		47		19		170

Con respecto al análisis sobre la existencia de *clusters* espaciales, tabla 7, se encontró que la Razón de Incidencia Estandarizada obtenida para el estado de Sonora resultó mayor a la unidad, lo que podría considerar significancia en la agrupación de *clusters* espaciales.

Tabla 7. Tasa e Incidencia Esperada y Observada de cáncer infantil en niños de 0 a 19 años con servicio de Seguro Popular en el estado de Sonora. HIES 2013					
	Población derechohabiente *	Tasa**	Incidencia esperada	Incidencia observada	RIE
Sonora SP	1,019,312	55	56	55	1.01
Sonora IMSS ²³	374,237	67.1	-	6.7	-

RIE: Razón de Incidencia Estandarizada; SP: Seguro Popular; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

* Fuente: Censo nacional de población INEGI 2010

** Tasa por cada 1,000,000 niños x año

El análisis mediante el software Google Earth™ ubicó a 170 casos de la base epidemiológica de cáncer infantil del SP por domicilio. Los motivos por los cuales no se ubicó a algún caso en el mapa fueron que el domicilio no se encontraba completo en la base de datos, o bien que la dirección o municipio no se encontraran etiquetados dentro del mapa correspondiente a la región del estado de Sonora, la representación geográfica se muestra en la figura 1.



Figura 1. Casos de cáncer infantil en el estado de Sonora

Entre los municipios con mayor cantidad de casos localizados se encuentran Hermosillo, Caborca y Nogales, los casos fueron georreferenciados, como se observa en las figuras 2, 3 y 4.

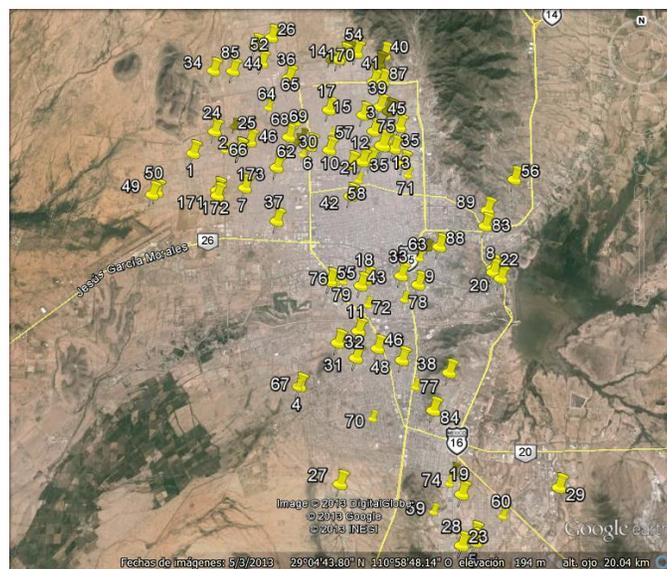


Figura 2. Casos de cáncer infantil en el municipio de Hermosillo



Figura 3. Casos de cáncer infantil en el municipio de Caborca

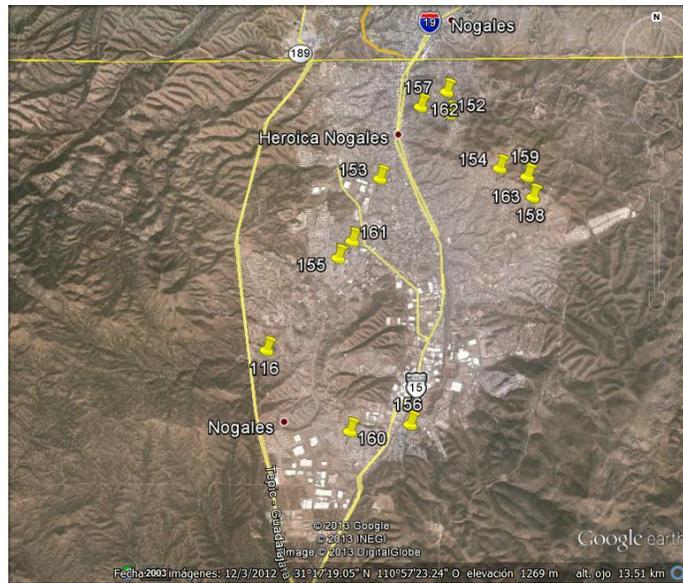


Figura 4. Casos de cáncer infantil en el municipio de Nogales

DISCUSIÓN

La distribución descriptiva epidemiológica de *clusters* espaciales del Registro de Cáncer infantil en el Estado de Sonora muestra la formación de conglomerados, esto es más evidente en las poblaciones con mayor densidad. Cada caso se ubica con una relación de cercanía, que aparenta ser relativamente constante, en algunos casos podríamos decir que con demasiada interrelación, ejemplo de esto se aprecia en el municipio de Hermosillo donde dos agrupaciones se concentran al norte y al sur de la ciudad. Es de llamar la atención una parte central que no presenta un registro de casos registrados de la base del SP, de esta forma pareciera dividirse en dos grandes grupos la frecuencia de casos registrados. Podemos suponer que existe una distribución epidemiológica de tipo *cluster* para los casos de cáncer infantil que amerita un análisis espacial más minucioso para afirmar dicha hipótesis. Porcentualmente el número de casos registrados se concentra hacia el noroeste de la ciudad, esto implica la pesquisa de factores de riesgo relacionados hacia esta región en la búsqueda posibles causas aún difíciles de analizar en el presente trabajo.

La Relación de Incidencia Esperada Estandarizada (RIE), expresa la relación entre los casos observados y esperados donde O_i son los casos observados y E_i son los casos esperados;

$$RIE_i = \frac{O_i}{E_i}$$

la RIE se consideró significativa cuando su valor fué 1 o mayor a esta unidad.

La Tasa de incidencia de cáncer infantil de 6.71 por cada 100 000 niños reportada por Fajardo 2007 en su publicación Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS. Para Sonora la relación de tasa fue de 5.5 al considerar una población de niños atendidos en el SP con edad de 0 a 19 años de 1'019,312; proporción al parecer menor a la del IMSS. La RIE para el estado fue mayor a la unidad, con esto se sugiere significancia de posibilidad de conformar agrupaciones tipo *cluster*. No se pudo realizar una evaluación independiente por cada municipio dado que las poblaciones de la base de datos del INEGI no son diferenciadas por grupo de atención médica.

Así podemos observar que el número de casos registrados por el Registro Nacional de cáncer infantil no representa aún la realidad epidemiológica en el estado de Sonora, con lo cual cuidadosamente debemos determinar si no existen datos de una falacia ecológica, favorecida por el subregistro de casos ya que no fue posible identificar geográficamente a 214 casos, por ausencia de datos claros para su búsqueda, además; de que existen otros sistemas alternos que registran casos como el IMSS, dichos pacientes no son considerados en el presente estudio.

La prevalencia del Registro Nacional de cáncer infantil de pacientes con leucemia correspondió al 41% de los casos, en comparación al 59% de tumores sólidos, con estos datos confirmamos a la leucemia como la patología oncológica más frecuente en los niños de la entidad, similar a lo reportado en estudios nacionales e internacionales donde señalan que la leucemia ocupa el 35% de las neoplasias en la infancia. La agrupación de los tumores sólidos incluye diversas patologías, esto distribuye el número de casos en una prevalencia distinta

para cada tumor sólido, la apreciación de que los tumores sólidos son los más frecuentes se dispersaría al hacer un análisis independiente de cada patología.

En lo que respecta al porcentaje por sexo, la literatura maneja cifras mayores en el sexo masculino que en el femenino, sin embargo la cantidad varía de acuerdo al tipo de neoplasia; en el presente estudio el sexo masculino obtuvo el mayor porcentaje con un 55% de los casos de cáncer infantil en el estado, a diferencia del 44% reportado en el sexo femenino, lo que coincide con los números manejados a nivel mundial. De igual manera a nivel local, en Hermosillo se mantuvo un porcentaje mayor de casos de sexo masculino 60%, mientras que al sexo femenino correspondió el 39%.

La edad de presentación en los casos localizados fue muy variada, ya se ha descrito previamente que el cáncer infantil se puede presentar desde la etapa neonatal hasta la adolescencia, sin embargo la mayor edad de presentación es de los 3 a 9 años de edad. A nivel estatal el porcentaje mayor de casos se encontró en el rango de edades de los 16 a 20 años, sin embargo los grupos de 6 a 10 y de 11 a 15 obtuvieron porcentajes más similares del 42% y 46% respectivamente. En Hermosillo las cifras encontradas no difirieron mucho de las tendencias en el resto del estado, un 26% de los casos se ubicaron entre los 6 a 10 años, 26% entre los 11 a 15 años y 25% de los 16 a los 20 años. Estos resultados no son similares a lo esperado, sin embargo es importante considerar que se tomaron en cuenta solo aquellos casos que fue posible localizar, no se trata del total de los pacientes inscritos en el Registro Nacional de cáncer infantil del SP.

LIMITANTES

A pesar de que el mapeo a través de Google Earth TM es de mucha exactitud para la localización de prácticamente cualquier ubicación a nivel mundial, una de las primeras limitantes al realizar el presente trabajo fue que, en este *software* no se encontraban etiquetados en la totalidad los municipios y localidades del estado de Sonora, con la respectiva nomenclatura de calles, en especial aquellos sitios que se encontraban en áreas poco urbanizadas o rurales, motivo por el que los se identificaron solamente 170 de una base de 384 casos. Es importante considerar que la base de datos que sirvió de base para el estudio no se encontraba completa en cuanto a la información de domicilio de los pacientes, lo que limitó la posibilidad de incluir la totalidad de los casos.

CONCLUSIÓN

Existe una distribución de cáncer infantil en agrupaciones o *clusters*, estos deben ser analizados mediante *softwares* espaciales que permitan determinar las relaciones causales entre ellos y factores de riesgo asociadas a las mismas. El presente trabajo no representa la distribución espacial de todos los casos de cáncer en la infancia atendidos por el SP en el estado de Sonora.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escamilla R, Narro J, Fajardo A, Rascón R, López M. Tendencia de la mortalidad por cáncer en niños y adolescentes según grado de marginación en México (1990-2009). *Salud Publica Mex.* 2012; 54(6):587-594.
2. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Programa de Acción Específico 2007-2012. Prevención de la mortalidad infantil. 1ª ed. México, D.F. 2008. p. 27.
3. Ortega J, López F, Sobrino E, Febo I, Fuster J. Medio ambiente y cáncer pediátrico en la región de Murcia (España): integrando la historia clínica medioambiental en un sistema de información geográfica. *An Pediatr (Barc).* 2011; 74(4):255-260
4. Pizzo P, editor. Principles and practice of pediatric oncology. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997: 11-36
5. Zahm S, Devesa S. Childhood cancer: overview of incidence trends and environmental carcinogens. *Environ Health Perspect.* 1995; 103(S6):177-184
6. Amin R, Bohnert A, Holmes L, Rajasekaran A, Assanasen C. Epidemiologic mapping of Florida childhood cancer clusters. *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 54(4):511-518
7. Rivera R. Los problemas de la hemato-oncología pediátrica en México. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2003; 60:125-131
8. Archivo Clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora
9. Morgenstern H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. *Annu Rev Public Health.* 1995; 16:61-81
10. Olsen S, Martuzzi M, Elliot P. Cluster analysis and disease mapping-why, when, and how? A step by step guide. *BMJ.* 1996; 313(7061):863-866
11. Lefer T, Anderson M, Fornari A, Lambert A, Fletcher J, Baquero M. Using Google Earth as an innovative tool for community mapping. *Public Health Rep.* 2008; 123:474-480
12. Galway L, Bell N, Al Shatari S, Hagopian A, Brunham G, Flaxman A, et al. A two-stage cluster sampling method using gridded population data, a GIS, an Google Earth TM imagery in a population-based mortality survey in Iraq. *Int J Health Geogr.* 2012; 11:12
13. Santos M, Chor D, Werneck G. Demarcation of local neighborhoods to study relations between contextual factors and health. *Int J Health Geogr.* 2010; 9:34

14. Chang A, Parrales M, Jimenez J, Sobieszczyk M, Hammer S, Copenhaver D, et al. Combining Google Earth and GIS mapping technologies in a dengue surveillance system for developing countries. *Int J Health Geogr*. 2009; 8:49
15. Mosavi A, Moini M, Mohagheghi M, Alebouyeh M, Yazdizadeh B, Shahabian A, et al. Clustering of childhood cancer in the inner city of Theran metropolitan area: a GIS-based analysis. *Int J Hyg Environ Healt*. 2007; 210:113-119
16. Lertxundi A, Saez M, Marcos R, Izquierdo A, Pibernat N, Sala E, et al. Análisis de conglomerados de cáncer. El caso del barrio de Campdora, Girona. *Rev Esp Salud Pública*. 2005; 79:443-452
17. López G, Ortega J. Detección de cluster espaciales de cáncer pediátrico en los municipios de la región de Murcia. *Rect@*. 2008; 16(1):303
18. McNally R, Alexander F, Vincent T, Murphy M. Spatial clustering of childhood cancer in Great Britain during the period 1969-1993. *Int J Cancer*. 2009; 124:932-936
19. Álvarez G, Lara F, Harlow SD, Denman CA. Mortalidad infantil y marginación urbana: análisis espacial de su relación en una ciudad de tamaño medio del noroeste mexicano. *Rev Panam Salud Pública*. 2009; 26(1):31-38
20. Álvarez G, Lara F, Reyes P, Rascón R. An análisis of spatial and socioeconomic determinants of tuberculosis in Hermosillo, Sonora. 2000-2006. *Int J Tub Lung Diseases*. 2010; 14(6):708-713
21. Alexander F. Clusters and clustering of childhood cancer: A review. *Eur J Epidemiol*. 1999; 15(9):847-852
22. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010; 36(4):277-285
23. Fajardo A, Juárez S, González G, Palma V, Carreón R, Mejía J. Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2007; 45(6):579-592