

ORIGINAL

Análisis en áreas pequeñas del cáncer pediátrico en el municipio de Murcia



J.A. Ortega-García^{a,*}, F.A. López-Hernández^b, A. Cárceles-Álvarez^a,
E.J. Santiago-Rodríguez^a, A.C. Sánchez^a, M. Bermúdez-Cortés^c y J.L. Fuster-Soler^c

^a Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica, Servicio de Pediatría, Laboratorio de Entorno y Salud Humana, Instituto de Investigación Biosanitaria de la Región de Murcia (IMIB), Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b Departamento de Métodos Cuantitativos e Informáticos, Universidad Politécnica de Cartagena, Murcia, España

^c Sección de Oncología y Hematología Pediátricas, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

Recibido el 26 de enero de 2015; aceptado el 2 de abril de 2015

Disponible en Internet el 8 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Análisis de áreas pequeñas;
Cáncer infantil;
Etiología;
Agrupamiento;
Enfermedad de Hodgkin

Resumen

Introducción: Ocasionalmente, los pediatras, sobre todo los de Atención Primaria, alertan de la presencia de pequeños agrupamientos de casos de cáncer pediátrico (CP) y con frecuencia sus expectativas se ven frustradas al aplicar los métodos estadísticos. El estudio de áreas pequeñas en epidemiología espacial ha permitido realizar algunos avances en la identificación de clústeres y de los factores de riesgo medioambientales implicados. El objetivo de este trabajo es describir la incidencia del CP y la distribución espacial a nivel de sección censal, así como presentar el primer mapa urbano municipal de CP de España.

Material y métodos: Estudio descriptivo de base poblacional, por sexo, grupos de edad, subperiodos y tipo tumoral de los casos de CP diagnosticados en menores de 15 años, entre 1998 y 2013 en el municipio de Murcia. Georreferenciación de casos en el momento del diagnóstico y análisis de clústeres espaciales y espacio-temporales a nivel de sección censal mediante los estadísticos FlexScan y SatScan.

Resultados: Un total de 155 casos fueron diagnosticados. La incidencia global (138 por millón de niños menores de 15 años) y por tipos tumorales está dentro de los márgenes de referencia del área europea. Identificación de un clúster espacio-temporal de linfomas de Hodgkin.

Conclusiones: El análisis de áreas pequeñas de los casos diagnosticados de CP es una herramienta útil para identificar clústeres de casos que permita plantear hipótesis sobre las causas que originan la enfermedad y desarrollar modelos urbanos de vigilancia ambiental del cáncer infantil.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ortega@pehsu.org (J.A. Ortega-García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.04.021>

1695-4033/© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Small-area analysis;
Childhood cancer;
Aetiology;
Cluster;
Hodgkin disease

Analysis of small areas of pediatric cancer in the municipality of Murcia (Spain)**Abstract**

Introduction: Occasionally, primary care pediatricians notice the presence of small clusters of pediatric cancer (PC), but are often frustrated by the findings after statistical analysis. The study of small areas in spatial epidemiology has led to advances in identifying clusters and the environmental risk factors involved. The purpose of this study was to describe the PC incidence and the spatial distribution at the minimum level of disaggregation possible in Murcia, presenting the first urban municipality map of PC in Spain.

Materials and methods: A population-based descriptive study was conducted on the PC cases diagnosed in children younger than 15 years, between 1998 and 2013 in the municipality of Murcia. Cases were classified by sex, age group, and tumor type. Coordinates of home addresses at the time of diagnosis were assigned to each case, and spatial and spatio-temporal analyses were carried out at the level of census tracts, using FlexScan and SatScan.

Results: A total of 155 cases of PC were diagnosed during this period. The overall incidence of PC (138/10⁶ of children under the age of 15) and the incidence for individual tumor types were within the expected ranges for Europe. A spatio-temporal cluster of Hodgkin lymphoma was identified.

Conclusions: Small area analysis of PC cases may be a useful tool for the identification of PC clusters, which would allow for the generation of hypotheses regarding disease etiology, as well as developing urban models for environmental surveillance of PC.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En ocasiones, los pediatras, sobre todo los de Atención Primaria, alertan sobre la presencia de un pequeño agrupamiento de casos de cáncer pediátrico (CP) en su zona de salud. Agrupamiento al que el análisis, en la mayoría de las ocasiones, no encuentra significación estadística. El CP es una enfermedad multifactorial resultado de la interacción de factores genéticos y medioambientales a lo largo de los periodos críticos del desarrollo¹. Algunos factores de riesgo (FR) han sido identificados, pero la etiología es todavía incierta. Las técnicas de epidemiología espacial han permitido realizar algunos avances en la identificación de clústeres y en la elaboración de modelos que intentan relacionarlos con los FR implicados². La baja incidencia del CP, el alto nivel de incertidumbre en los factores relacionados y su presentación en pequeños agrupamientos refuerzan la necesidad de realizar análisis espacial de la incidencia de cáncer en áreas urbanas de menor tamaño³. Algunas experiencias en este campo han mostrado las oportunidades para identificar áreas geográficas con una mayor incidencia de cáncer, y permiten profundizar en las hipótesis etiológicas implicadas⁴⁻⁸. El objetivo de este trabajo es describir la incidencia, el mapa urbano y el estudio de clúster de CP en el municipio de Murcia.

Material y métodos

Casos incidentes de CP (<15 años) diagnosticados desde 1998 a 2013 en el municipio de Murcia y clasificados según la International Childhood Cancer Classification (ICCC-3). El carácter uniprovincial y contar con una unidad de

referencia regional de Oncología y Hematología Pediátrica facilita el registro de todos los casos diagnosticados en la base de datos de Medio Ambiente y Cáncer Pediátrico en la Región de Murcia (MACAPEMUR) en la que se registra la historia clínica medioambiental de los casos incidentes desde 2003 y prevalentes desde 1998^{1,4,9}. Adicionalmente se rastrearon bases de datos de SELENE (UTE Siemens-Indra, Madrid) y de Atención Primaria OMI-AP (Stacks, Consulting e Ingeniería en Software, S.L.U., Barcelona). Criterios de exclusión: domicilio en el momento del diagnóstico fuera del municipio de Murcia, pacientes con domicilio temporal en Murcia para segunda opinión o tratamiento desde el momento del diagnóstico. Un total de 155 casos fueron identificados en el periodo 1998-2013. Todos los casos fueron contactados telefónicamente o mediante entrevista personal. De los 154 casos que aceptaron participar, se obtuvo información sobre la dirección en 3 periodos (prenatal, postnatal y a la fecha del diagnóstico). Un paciente rechazó participar en el estudio.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigación del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El consentimiento informado fue obtenido de todos los padres y de los niños mayores de 12 años.

Población

La Región de Murcia (RM) es una región mediterránea, situada en el sudeste de España. El municipio de Murcia es el más poblado de la RM con un total de 441.354 habitantes en el año 2012, de los cuales 77.087 son menores de 15 años. El municipio está dividido en 386 secciones censales (SC)¹⁰

que contienen entre un mínimo de 67 y un máximo de 571 niños (<15 años).

Métodos estadísticos

Análisis descriptivo por periodos y grupos de edad, sexo, tasa de incidencia (TI), razón de incidencia estandarizada (RIE) con intervalos de confianza (IC) y supervivencia según los distintos tipos tumorales. La RIE fue calculada mediante el método indirecto de estandarización, utilizando la tasas específicas por grupos de edad del municipio de Murcia para todo el periodo 1998-2013 como referencia para el cálculo de las RIE por subperiodos. Adicionalmente, hemos calculado también la RIE para todo el periodo por grupos de edad (método indirecto) utilizando la tasa específica por edad de toda la RM como referencia.

Para identificar la presencia de clústeres, se asignó a cada caso la SC correspondiente a su dirección de diagnóstico, utilizando un sistema de información geográfica (Arcview) con la cartografía digital proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística¹¹. Se supone que el número de casos por SC se ajusta a una distribución de Poisson.

La distribución espacial de las tasas de incidencia suavizadas mediante el método empírico de Bayes (EB)¹² se muestra en gráficos Box Map, identificando las SC con valores atípicos.

Para evaluar la heterogeneidad espacial se calcularon los índices globales I de Moran con EB¹³ e índices locales de asociación espacial (ILAE) o indicadores LISA (acrónimo en inglés de *local indicator of spatial association*) usando el software libre GeoDA v.0.9.9.

Se utilizó el método Scan¹⁴ con el objetivo de identificar clústeres espaciales de alta incidencia con forma flexible con el software libre FlexScan v.3.1.2¹⁵. Para la identificación de clústeres espacio-temporales se utilizó el mismo estadístico Scan pero en versión elíptica¹⁶ mediante el software SatScan (v.9.3) (<http://www.satscan.org/>). Se seleccionaron como parámetros ventanas elípticas y el 30% máximo del tamaño del clúster (otros parámetros fueron analizados con resultados similares). La significación estadística se estableció para valores de p inferiores a 0,05.

El análisis se realizó tanto para el total de casos como para los 5 tipos tumorales más frecuentes: leucemias, linfomas, tumores del sistema nervioso central (TSNC) y tumores del sistema nervioso simpático (TSNS).

Resultados

La **tabla 1** muestra la clasificación por estirpe tumoral, sexo, edad, años al diagnóstico y tasas de supervivencia. Las leucemias, TSNC, TSNS y linfomas fueron los tipos tumorales más frecuentes. La supervivencia a los 5 años fue del 71% (1998-2001) y del 75% (2006-2009). La **tabla 2** incluye la TI, RIE e IC al 95%. La incidencia de CP en el municipio de Murcia fue de 138 casos anuales por millón de niños (<15 años) con una tasa de incidencia de 0,91 (0,77-1,26), similar al resto de la RM. Entre los tipos tumorales analizados destaca el incremento en la RIE de leucemias al inicio del estudio.

Heterogeneidad espacial global y local

La **figura 1** muestra el Box Map de las tasas de incidencia suavizadas por el método EB del total de casos de cáncer. Un total de 9 SC fueron identificadas como *outliers* superiores (en rojo en la figura). El índice de Moran para el total de casos, leucemias, linfomas, TSNC y TSNS fue de $I=0,023$ ($p=0,18$); $I=-0,060$ ($p=0,47$), $I=-0,017$ ($p=0,34$), $I=-0,044$ ($p=0,05$), $I=-0,011$ ($p=0,47$).

La **figura 2** muestra los estadísticos ILAE para los 4 tipos tumorales más frecuentes. Se destacan las SC con valores elevados de estos índices que se encuentran rodeadas de SC también con valores elevados (alto-alto). Ni para las leucemias, ni para los TSNS se identifican SC alto-alto. En el caso de los TSNC, 2 SC aparecen tipo alto-alto, indicando la presencia de un probable clúster. También en los linfomas aparece una SC del tipo alto-alto.

Detección de clúster

La **tabla 3** recopila la información obtenida utilizando el estadístico Scan en su versión espacial (FlexScan). Ninguno de los clústeres espaciales es significativo al 95% y solo los TSNC estarían en un nivel frontera con un valor de p de 0,06 que contiene un total de 5 casos diagnosticados en 4 SC contiguas.

La **tabla 4** muestra los clústeres espacio-temporales más probables identificados con SatScan. Un pequeño clúster ($p=0,04$) formado por 2 SC contiguas identifica un área en la que se diagnosticaron 3 linfomas en un periodo de 2 años (entre julio de 2011 y junio de 2013).

La **figura 3** muestra la localización del clúster espacial de TSNC y del clúster espacio-temporal de linfomas, señalando con puntos rojos los casos que forman el clúster y con puntos negros el resto de casos. Para el clúster significativo de linfomas, los domicilios al diagnóstico de 2 de los casos son portales consecutivos de una misma calle, mientras que la dirección del tercero dista de estos 2 unos 200 metros.

Discusión

Este es el primer trabajo de georreferenciación y análisis de áreas pequeñas del CP a nivel municipal de España. La incidencia global se sitúa entre los márgenes de referencia del área europea, que oscila entre los 130 y los 160 casos por millón de niños menores de 15 años¹⁷. La supervivencia global es del 77% similar a la encontrada en las regiones europeas¹⁸. En nuestro trabajo, encontramos un clúster estadísticamente significativo espacio-temporal de 3 linfomas en el barrio de Casillas. Analizados en profundidad, los 3 casos son linfomas de Hodgkin (LH) subtipo esclerosis nodular. El resumen de la revisión de la historia clínica de los 3 casos aparece en la **tabla 5**. En nuestra opinión, a diferencia del cáncer en adultos, la percepción de estos pequeños agrupamientos de casos es referida como una preocupación por los afectados y como algo alarmante para los pediatras de Atención Primaria que requieren el análisis con técnicas de georreferenciación de áreas pequeñas que permita observar las diferencias. La necesidad de utilizar técnicas de análisis diferencial en el CP¹⁹ podría explicarse por: la baja prevalencia del CP, la mayor incertidumbre en los FR

Tabla 1 Casos diagnosticados por tipo tumoral, sexo, edad, subperíodo y tasa de supervivencia

	Total (%)	Sexo (n)		Grupos de edad (n)				Subperíodos (n)				Supervivencia a los 5 años (%)		
		Niños	Niñas	<1	1-4	5-9	10-14	98-01	02-05	06-09	10-13	98-01	02-05	06-09 ^a
<i>Leucemias</i>	39 (25,2)	20	19	8	18	9	4	12	10	9	8	83,3	90,0	88,9
LLA	26 (16,8)	17	9	3	17	6	0	6	8	7	5	100,0	100,0	85,7
LMA	10 (6,5)	3	7	5	1	3	1	4	1	2	3	75,0	0,0	100,0
Otros	3 (1,9)	0	3	0	0	0	3	2	1	0	0	50,0	100,0	-
<i>Linfomas</i>	17 (11,0)	11	6	1	1	10	5	4	6	0	7	75,0	83,3	-
LH	8 (5,2)	5	3	1	0	4	3	2	2	0	4	50,0	100,0	-
LNH	9 (5,8)	6	3	0	1	6	2	2	4	0	3	100,0	75,0	-
<i>Tumores SNC</i>	38 (24,5)	22	16	6	15	9	8	6	12	7	13	50,0	66,7	71,4
Astrocitoma	14 (9,0)	8	6	0	6	5	3	3	6	2	3	33,3	50,0	100,0
Meduloblastoma	9 (5,8)	7	2	1	4	1	3	3	3	1	2	66,7	66,7	100,0
Ependimoma	2 (1,3)	0	2	1	0	1	0	0	1	1	0	-	100,0	100,0
Craniofaringioma	2 (1,3)	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	-	100,0	100,0
Otros	11 (7,1)	6	5	4	4	2	1	0	1	2	8	-	100,0	0,0
<i>Tumores SNS</i>	17 (11,0)	14	3	10	4	1	2	4	5	5	3	50,0	100,0	80,0
Neuroblastoma	13 (8,4)	10	3	10	2	1	0	3	4	4	2	66,7	100,0	75,0
Otros	4 (2,6)	4	0	0	2	0	2	1	1	1	1	0,0	100,0	100,0
<i>Retinoblastoma</i>	4 (2,6)	1	3	1	3	0	0	0	2	1	1	-	100,0	100,0
<i>Tumores renales</i>	8 (5,2)	2	6	1	6	1	0	0	2	4	2	-	50,0	75,0
<i>Tumores Hepáticos</i>	5 (3,2)	2	3	3	2	0	0	0	2	2	1	-	50,0	100,0
<i>Tumores óseos malignos</i>	9 (5,8)	2	7	0	1	4	4	1	0	5	3	100,0	-	40,0
<i>Tumores de partes blandas</i>	7 (4,5)	5	2	3	2	1	1	3	2	0	2	100,0	100,0	-
<i>Tumores células germinales</i>	5 (3,2)	2	3	2	0	2	1	2	1	1	1	50,0	100,0	100,0
<i>Otras neoplasias malignas</i>	6 (3,9)	4	2	0	2	1	3	0	4	2	0	-	100,0	50,0
Total	155 (100,0)	85	70	35	54	38	28	32	46	36	41	71,9	82,6	75,0

Agrupados según la clasificación internacional de enfermedades oncológicas (ICD-O-3) y la clasificación internacional del cáncer infantil.

LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAM: leucemia aguda mieloblástica; LH: linfomas de Hodgkin; LNH: linfomas no-Hodgkin; n: número de casos; TSNC: tumores del sistema nervioso central; TSNS: tumores del sistema nervioso simpático.

^a Supervivencia a los 4 años.

Tabla 2 Tasa bruta y RIE por periodos, total de casos y tipos tumorales más frecuentes

Periodo	98-01	02-05	06-09	10-13	Total ^a
<i>Total casos</i>					
n	32	46	36	41	155
TC	126,1	169,9	123,9	133,6	138,1
RIE	0,92(0,78-1,07)	1,34 (1,14-1,56)	0,86 (0,73-1,00)	0,93 (0,79-1,08)	0,91 (0,77-1,26)
<i>Leucemias</i>					
n	12	10	9	8	39
TC	47,3	36,9	31,0	26,1	34,8
RIE	1,43 (1,01-1,90)	1,07 (0,76-1,43)	0,87 (0,62-1,16)	0,73 (0,52-0,98)	0,81 (0,71-1,34)
<i>Linfomas</i>					
n	4	6	0	7	17
TC	15,8	22,2	-	22,8	15,2
RIE	1,02 (0,59-1,54)	1,47 (0,86-2,22)	-	1,51 (0,86-2,29)	0,95 (0,58-1,53)
<i>TSNC</i>					
n	6	12	7	13	38
TC	23,6	44,3	24,1	42,4	33,9
RIE	0,72 (0,51-0,96)	1,31 (0,93-1,76)	0,70 (0,50-0,94)	1,24 (0,87-1,65)	0,95 (0,71-1,34)
<i>TSNS</i>					
n	4	5	5	3	17
TC	15,8	18,5	17,2	9,8	15,2
RIE	1,11 (0,65-1,68)	1,21 (0,71-1,83)	1,08 (0,63-1,64)	0,64 (0,37-0,97)	1,08 (0,58-1,53)

n: número de casos; RIE: razón de incidencia estandarizada con intervalos de confianza al 95%; TC: tasa bruta de incidencia (por millón de niños menores de 15 años, del municipio de Murcia); TSNC: tumores del sistema nervioso central; TSNS: tumores del sistema nervioso simpático.

En negrita: RIE fuera de los IC de la RIE total.

^a Para el total: RIE por grupos de edad (método indirecto) utilizando la tasa específica por edad del conjunto de la Región de Murcia como referencia.

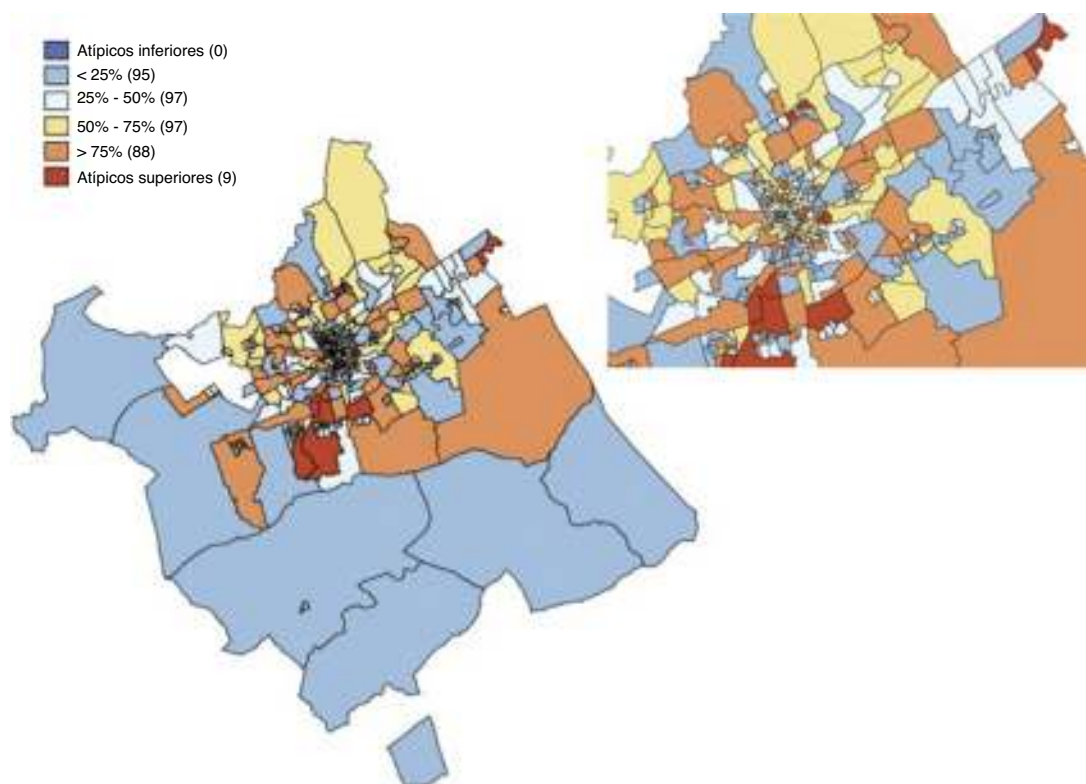


Figura 1 Tasas de incidencia suavizadas por el método empírico de Bayes. Todos los tipos de cáncer.

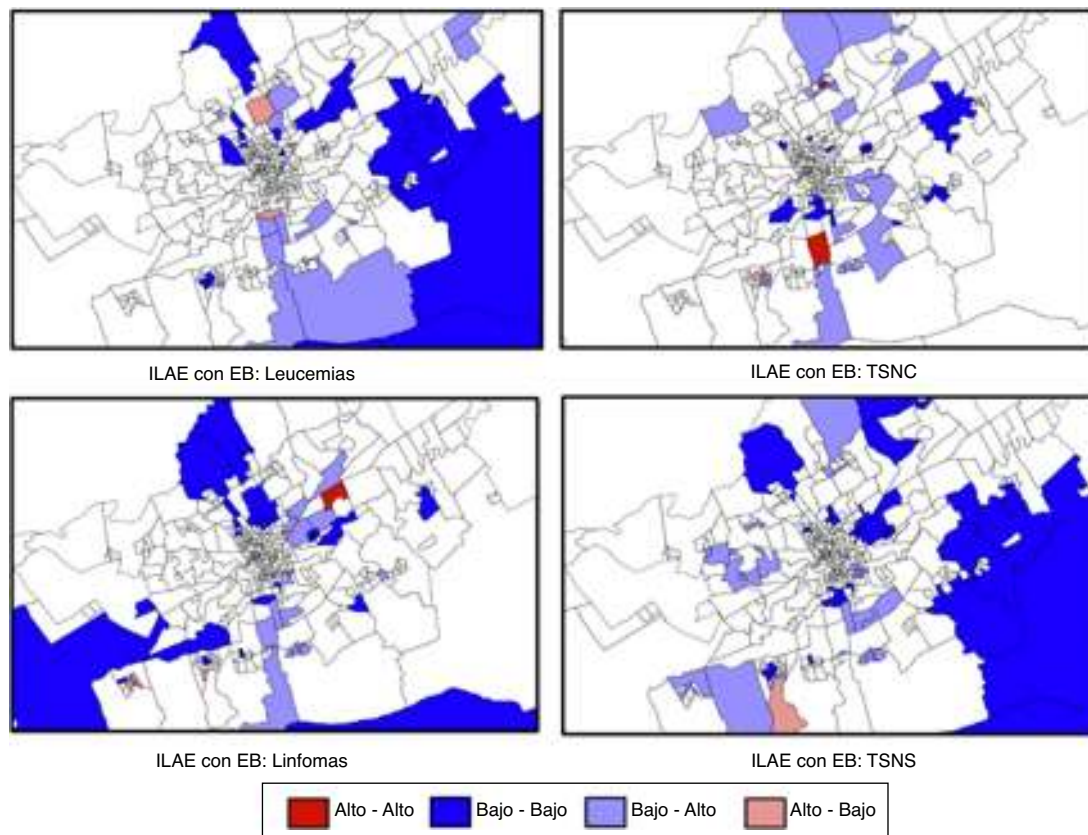


Figura 2 ILAE sobre el método EB. Tipos tumorales más frecuentes en el municipio de Murcia.

En rojo se marcan las secciones censales con tasas elevadas de cáncer pediátrico que están rodeadas de zonas con tasas también elevadas (alto-alto). Y en azul (bajo-bajo) se marcan las secciones censales con una baja incidencia rodeadas de otras con baja incidencia. Aparecen zonas «calientes de alta incidencia» en rojo para los TSNC y los linfomas. El análisis de linfomas es agrupado incluyendo a linfomas de Hodgkin y no-Hodgkin.

EB: método empírico de Bayes; IALE: indicadores espaciales de asociación espacial o LISA en el acrónimo inglés de *local indicador spatial association*; TSNC: tumores del sistema nervioso central.

relacionados, la tendencia a presentarse en pequeños agrupamientos y la importancia de los factores dependientes de sus progenitores (genética y sus estilos de vida) y del contacto persona-persona.

La SC es el área geográfica más pequeña sobre cuya estructura poblacional se dispone de información, con límites perfectamente delimitados y generada por subdivisión del término municipal con fines electorales. El estudio y creación de mapas de georreferenciación basado en pequeñas áreas puede contribuir a identificar clústeres y a la creación y contraste de hipótesis etiológicas³.

Hay poco conocimiento sobre los factores de riesgo medioambientales en los LH en niños menores de 15 años debido a la incidencia muy baja en este grupo (5,6 casos/millón menores de 15 años)²⁰. Hasta ahora se han asociado los bajos ingresos económicos familiares al nacimiento, sexo masculino —especialmente en la primera infancia—, infección por virus de Epstein-Barr (VEB) y el tamaño familiar grande con mayor riesgo de LH^{21,22}. Otros factores asociados como la carga genética de cáncer familiar y el trabajo de los padres relacionado con derivados de la madera²² no se ha observado en nuestros casos. La presencia en agrupamientos o clúster de casos de LH es

Tabla 3 Clúster más probable espacial con forma flexible (FlexScan)

	Todos	Leucemias	Linfomas	TSN Central	TSN Simp.
Número de secciones	5	2	2	4	3
Número de casos	9	3	3	5	3
Población dentro	850	409	570	800	589
Scan estadístico	7,44	5,20	6,40	8,15	6,46
p	0,47	0,90	0,49	0,06	0,46

Tabla 4 Clúster espacio temporal más probable forma elíptica (SatScan)

	Todos	Leucemias	Linfomas	TSNC	TSNS
Número de SC	21	2	2	18	52
Periodo temporal	De 01/07/2002 Hasta 30/06/2007	De 01/01/2012 Hasta 30/06/2012	De 01/07/2011 Hasta 30/06/2013	De 01/07/2001 Hasta 30/06/2005	De 01/07/2001 Hasta 31/12/2007
Número de casos	14	2	3	6	7
Población dentro	4.420	492	570	4.092	10.650
Casos esperados	3,11	0,008	0,018	0,57	1,07
Casos anuales/100.000	633	813	2632	367	101
Scan estadístico	11,29	9,2	11,89	9,64	9,03
p	0,31	0,61	0,04	0,44	0,45

p significativo <0,05.

CMP: clúster más probable; TSNC: tumores del sistema nervioso central; TSNS: tumores del sistema nervioso simpático.

Casos esperados en CMP: $(TC/10^6)$.

Casos anuales por millón: $(\text{número de casos en CMP}) \times 10^6 / (\text{Población en CMP}) \times (\text{años en CMP}) \times (\text{Población en CMP}) \times (\text{años en CMP})$.

un factor de riesgo reconocido en estos tumores²⁰⁻²⁴. Se ha propuesto la hipótesis infecciosa de algunos virus como el de VEB y herpesvirus^{24,25}. Aunque los estudios sobre la transmisión persona-persona del VEB han tenido resultados discordantes, se sospecha que este tipo de transmisión es más importante en los niños que en los adultos y, probablemente, solo ocurre en la etapa infantil-juvenil²⁴⁻²⁶. En nuestro estudio, la aparición del bulto de adenopatías cervicales en los 3 LH apareció entre abril de 2011 y febrero de 2012, y la relación serológica con el VEB no parece clara (tabla 5). Hay otros factores menos estudiados como que

la lactancia materna prolongada protege contra el LH independientemente del estado de infección con el VEB²⁷. Otros factores como el peso al nacimiento²⁸ o fumar durante el embarazo²⁹ se han estudiado de forma no concluyente.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Las SC son dinámicas y cambian a lo largo del tiempo. Sin embargo, al usar unidades de análisis pequeñas se puede mitigar en parte el sesgo ecológico, ya que favorece la homogeneidad y la posible detección en el futuro de diferencias en salud³⁰. La población base de referencia sobre la que se han realizado los cálculos es la correspondiente al año 2012. Durante el

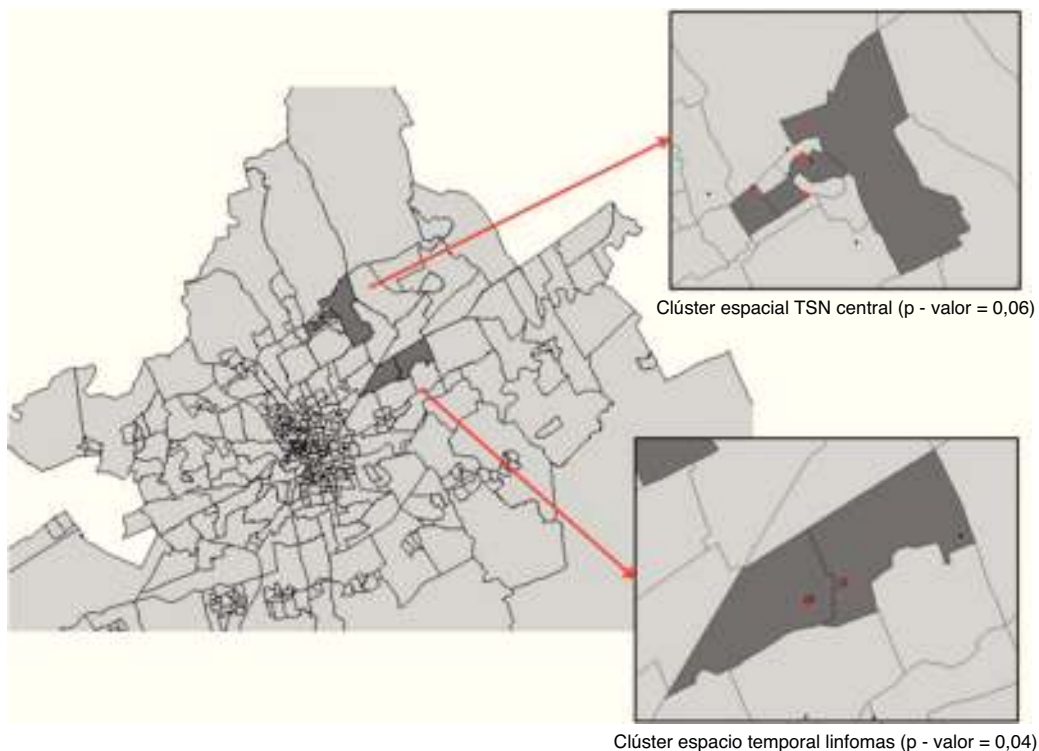


Figura 3 Clúster espacial de TSNC y espacio temporal de linfomas en el municipio de Murcia. TSNC: tumores del sistema nervioso central.

Tabla 5 Resumen casos clúster espacio-temporal de linfomas

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo	Niña	Niña	Niño
Fecha de nacimiento	9/2000	05/2002	08/2007
Aparición de síntomas	Bulto en el cuello (en 04/2011)	Bulto en el cuello (en 02/2012)	Bulto en el cuello (en 02/2012)
Fecha de diagnóstico	06/2011	05/2012	04/2013
Edad al diagnóstico (años)	10	9	5
Clasificación	LH IIa	LH IIb	LH IIa
Tipo	Esclerosis nodular	Esclerosis nodular	Esclerosis nodular
Serología de VEB al diagnóstico	IgG ebna + IgG VCA + IgG early – IgM VCA –	IgG ebna – IgG VCA – IgG early – IgM VCA –	IgG ebna + IgG VCA + IgG early – IgM VCA –
Serología de herpes simple	Ig G + Ig M –	Ig G – Ig M –	Ig G + Ig M –
Tabaco periconcepcional	Ambos padres fumadores	Ambos padres fumadores	Ambos padres fumadores
Algo de lactancia	9 meses	10 meses	4 meses
Número de hermanos	1	2	0
Atopia paciente/Atopia familiar (padre)	No No	Urticaria Urticaria crónica	Asma Asma

ebna: siglas en inglés de *Epstein-Barr nuclear antigen* (antígeno del núcleo); Ig: inmunoglobulina; LH: linfomas de Hodgkin; VCA: siglas en inglés de *viral capsid antigen* (antígeno capsular); VEB: virus Epstein-Barr.

periodo de estudio han existido cambios en población que no se han considerado debido al cambio del número de SC. Los posibles ruidos que pueda generar este problema en los estadísticos es despreciable, ya que la ventana temporal del clúster espacio-temporal de LH se encuentra en el periodo 2012. Otra limitación a tener en cuenta es el reducido tamaño muestral relacionado con el carácter municipal y la baja prevalencia del CP. Se intentó compensar esta limitación con una información de calidad obtenida con profesionales con experiencia en medio ambiente y cáncer a través de entrevistas personalizadas. Otra limitación es que los resultados de este trabajo están basados en el domicilio en el momento del diagnóstico y no permiten explorar los efectos de los periodos de latencia del CP y los cambios de domicilio entre el embarazo y el momento del diagnóstico, por ejemplo. En el caso del clúster en estudio, los domicilios son los mismos desde antes del embarazo. A falta del estudio cualitativo en profundidad, los 3 pacientes no han compartido el mismo colegio, aunque sí un parque público de juego infantil y el mismo centro de salud.

Este estudio forma parte de un proyecto en marcha, destinado a mejorar la calidad ambiental y de vida de los supervivientes de CP en la RM^{1,4,31}, que incluye la realización de una detallada y cuidadosa historia clínica medioambiental de los 3 casos identificados en el clúster. En este caso se incluye la visita al domicilio-barrio, previa extensión del consentimiento informado, y un estudio cualitativo de puesta en común con las familias durante 2015 que permita formular y contrastar las hipótesis encontradas en el estudio sobre la exposición a carcinógenos desde la etapa periconcepcional/embarazo hasta el momento del diagnóstico y en la actualidad.

El análisis de áreas pequeñas podría ser una herramienta útil para estudiar los clústeres de CP que contribuya a responder mejor a las alertas y preocupaciones de los

pediatras, plantear hipótesis sobre las causas que originan la enfermedad y mantener un sistema de vigilancia medioambiental del CP.

Financiación

Financiado parcialmente por la subvención MD 001452 IP Dr. Luz Claudio, National Center on Minority Health and Health Disparities of the National Institutes of Health y por el del proyecto ECO2012-36032-C03-01.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ferris i Tortajada J, Ortega García JA, Marco Macián A, García Castell J. Environment and pediatric cancer. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61:42–50.
2. Ortega-García JA, Soldin OP, López-Hernández FA, Trasande L, Ferris-Tortajada J. Congenital fibrosarcoma and history of prenatal exposure to petroleum derivatives. *Pediatrics*. 2012;130:e1019–25.
3. Elliott P, Savitz DA. Design issues in small-area studies of environment and health. *Environ Health Perspect*. 2008;116:1098–104.
4. Ortega-García JA, López-Hernández FA, Sobrino-Najul E, Febo I, Fuster-Soler JL. Environment and paediatric cancer in the Region of Murcia (Spain): Integrating clinical and environmental history in a geographic information system. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:255–60.
5. Nyari TA, Ottóffy G, Bartyik K, Thurzó L, Solymosi N, Cserni G, et al. Spatial clustering of childhood acute lymphoblastic leukaemia in Hungary. *Pathol Oncol Res*. 2013;19:297–302.

6. 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;25:627-33.
7. McNally RJ, Alexander FE, Vincent TJ, Murphy MF. Spatial clustering of childhood cancer in Great Britain during the period 1969-1993. *Int J Cancer.* 2009;124:932-6.
8. Rainey JJ, Omenah D, Sumba PO, Moormann AM, Rochford R, Wilson ML. Spatial clustering of endemic Burkitt's lymphoma in high-risk regions of Kenya. *Int J Cancer.* 2007;120:121-7.
9. Ortega-García JA, López-Hernández FA, Fuster-Soler JL, Martínez-Lage JF. Space-time clustering in childhood nervous system tumors in the Region of Murcia, Spain, 1998-2009. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:1903-11.
10. Padrón Municipal Secciones censales. Instituto Nacional de Estadística. [sitio web]. 2014. Madrid: INE [consultado 9 Jun 2014]. Disponible en: <http://www.ine.es>
11. Instituto Nacional de Estadística. [sitio web]. 2014. Madrid: INE [consultado 9 Jun 2014]. Disponible en: <http://www.ine.es>
12. Bailey TC, Gatrell AC. *Interactive spatial data analysis.* New York, NY: John Wiley and Sons; 1995.
13. Assunção R, Reis EA. A new proposal to adjust Moran's I for population density. *Stat Med.* 1999;18:2147-61.
14. Tango T, Takahashi K. A flexibly shaped spatial scan statistic for detecting clusters. *Int J Health Geogr.* 2005;4:11.
15. Tango T, Takahashi K. A flexible spatial scan statistic with a restricted likelihood ratio for detecting disease clusters. *Stat Med.* 2012;31:4207-18.
16. Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: Detection and inference. *Stat Med.* 1995;14:799-810.
17. Stiller CA, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, Pannelli F, Almar Marqués E, Cañada Martínez A, et al. Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer.* 2006;42:1952-60.
18. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: Results of EUROCare-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15:35-47.
19. Ortega García JA, Ferris i Tortajada J, López Andreu JA, Bautista Sirvent F, Berbel Tornero O, Barriuso Lapresa L. Prevención del cáncer pediátrico. *Rev Esp Pediatr.* 2008;64:389-401.
20. Mueller NE, Grufferman S. Hodgkin Lymphoma. En: Schottenfeld D, Fraumenni JF, editores. *Cancer epidemiology and prevention.* New York: Oxford University Press; 2006. p. 872-97.
21. Percy CL, Smith MA, Linet M, Ries LA, Friedman DL. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. En: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, editors. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995.* Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program; 1999. p. 35-50. NIH Publication no. 99-4649.
22. Ferris i Tortajada J, García Castell J, López Andreu JA, Berbel Tornero O, Clar Gimeno S. Factores de riesgo para los linfomas de Hodgkin. *An Pediatr.* 2001;55:239-43.
23. Greenberg RS, Grufferman S, Cole P. An evaluation of space-time clustering in Hodgkin's disease. *J Chronic Dis.* 1983;36:257-62.
24. Stiller C. What causes Hodgkin's disease in children? *Eur J Cancer.* 1988;34:523-8.
25. Cader FZ, Kearns P, Young L, Murray P, Vockerodt M. The contribution of the Epstein-Barr virus to the pathogenesis of childhood lymphomas. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:348-53.
26. Linabery AM, Erhardt EB, Fonstad RK, Ambinder RF, Bunin GR, Ross JA, et al. Infectious, autoimmune and allergic diseases and risk of Hodgkin lymphoma in children and adolescents: A Children's Oncology Group study. *Int J Cancer.* 2014;135:1454-69.
27. Wang KL, Liu CL, Zhuang Y, Qu HY. Breastfeeding and the risk of childhood Hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14:4733-7.
28. Papadopoulou C, Antonopoulos CN, Sergeantanis TN, Panagopoulou P, Belechri M, Petridou ET. Is birth weight associated with childhood lymphoma? A meta-analysis. *Int J Cancer.* 2012;130:179-89.
29. Antonopoulos CN, Sergeantanis TN, Papadopoulou C, Andrie E, Dessypris N, Panagopoulou P, et al. Maternal smoking during pregnancy and childhood lymphoma: A meta-analysis. *Int J Cancer.* 2011;129:2694-703.
30. López-Abente G. *Estudios ecológicos. Manual de método epidemiológico.* Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004. p. 167-85.
31. Cárceles-Álvarez A, Ortega-García JA, Fuster-Soler JL, Rivera-Pagán GA, Bermúdez-Cortés M, Gomariz-Peñalver V, et al. Programa de largo seguimiento de supervivientes de cáncer pediátrico en la Región de Murcia: preferencias y actitudes de los profesionales de Atención Primaria. *An Pediatr (Barc).* 2015, pii: S1695-4033(14)00548-7. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.11.015.