



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza

María del Pilar Montilla Velásquez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento Epidemiología
Bogotá, Colombia

2019

Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza

María del Pilar Montilla Velásquez

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Epidemiología Clínica

Director:

Ph.D. Fernando de la Hoz Restrepo

Codirectora:

Ph.D. Martha Patricia Bohórquez Castañeda

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento Epidemiología

Bogotá, Colombia

2019

Este trabajo es dedicado a todos los seres humanos empáticos, que ayudan al otro, que viven en violencia, no son violentos y obran con acciones de paz. Para todos aquellos que quieren vivir en paz.

Agradecimientos

Gratitud infinita a mis profesores de la maestría de Epidemiología clínica, del departamento de estadística y del departamento de la maestría de Musicología de la Universidad Nacional de Colombia, por las enseñanzas de estos años de academia, esenciales para la realización de esta tesis.

A mis compañeros y amigos de la asignatura de Análisis multivariado aplicado, modelos multivariados y Geoestadística quienes fueron de gran ayuda para entender y aplicar conocimientos nuevos y diferentes a las áreas clínicas.

A mis compañeras y amigas de la Maestría de epidemiología clínica, quienes con su apoyo y aportes hicieron muy amena la adquisición de conocimiento

A mi familia y amigos, por su permanencia y lealtad en las circunstancias de felicidad y adversidad.

Agradezco a las instituciones que facilitaron los datos para la realización de esta tesis. El Instituto nacional (INS) de salud a través del convenio interinstitucional con la Universidad Nacional permito el uso de los datos de Leucemia Aguda Pediátrica para el análisis. El departamento nacional de Estadística (DANE) con el uso de los datos poblacionales de las proyecciones de población y el Departamento Nacional de planeación (DNP) con el uso del Índice de Incidencia del Conflicto Armado (IICA).

Resumen

Problema: La leucemia aguda pediátrica es una de las patologías crónicas más frecuentes en niños. La tasa de incidencia en Colombia es de 4 casos por 100.000 niños menores de 14 años, y la supervivencia no alcanza los niveles de países desarrollados. La búsqueda de clúster de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica y la exposición perinatal a violencia, pobreza y otras variables de calidad de salud podrían ser factores que expliquen el comportamiento de la patología en el país. **Objetivo:** Explorar la asociación de la exposición perinatal a violencia colectiva, pobreza y condiciones ambientales y la presencia de clúster de las tasas de incidencia y mortalidad por Leucemia Aguda Pediátrica en niños nacidos durante el periodo de 2002 a 2013.

Metodología: Diseño: Estudio ecológico de tipo mapeo de enfermedad y detección de clúster de enfermedad de cohorte retrospectiva. Población: Niños nacidos en 2002-2013 en Colombia. Materiales: Bases de datos de proyecciones poblacionales, porcentaje de necesidades básicas insatisfechas (NBI) y cobertura en salud del Departamento Nacional de Estadística (DANE), índice de incidencia del conflicto armado (IICA) del Departamento Nacional de Planeación (DNP), casos con diagnóstico de leucemia aguda pediátrica (LAP) reportados al Instituto Nacional de Salud (INS). Plan de análisis: análisis de mapas de enfermedad, búsqueda de clúster, autocorrelación espacial y modelo autorregresivo espacial del *Poisson*. **Resultados:** La población base fue de 11´149.695 niños nacidos en 33 departamentos y 1122 municipios de Colombia nacidos entre 2002 a 2013. Se cuantificaron 4781 casos de LAP de los niños nacidos durante el periodo de estudio, notificados entre 2008 a 2016. La tasa de incidencia por LAP para esta cohorte tuvo una media de 39,40 casos por cada 100.000 niños y la tasa de mortalidad una media de 4,23 casos por 100.000 niños en esta cohorte. La tasa de letalidad fue de 11,33 casos de muerte por cada 100 niños con LAP. Se identificaron clúster por IICA, NBI, porcentaje de población rural y porcentaje de cobertura en salud. A través del modelo autorregresivo espacial de *Poisson* se encontró que las tasas de incidencia y mortalidad por LAP aumentan al incrementar el IICA. El porcentaje de NBI y ruralidad disminuyen la tasas de incidencia y Mortalidad por LAP. El porcentaje de cobertura en salud aumenta la tasa de

mortalidad por LAP. *Conclusión:* El conflicto armado medido con el IICA es un factor asociado a la presencia de clúster de Leucemia Aguda Pediátrica y a mortalidad por LAP.

Palabras clave: Leucemia, niños, violencia colectiva, estadística espacial, pobreza

Abstract

Problem: Acute paediatric leukaemia is one of the most frequent chronic diseases in children. The incidence rate in Colombia is 4 cases per 100,000 children under 14 and survival does not reach the levels of the developed countries. The research of incidence and mortality rates cluster due to acute paediatric leukaemia and perinatal exposure to collective violence, poverty and other variables of quality health could explain the behaviour of the pathology in the country. *Objective:* To explore the association of perinatal exposure to collective violence, poverty and environmental conditions and the presence of the cluster of incidence and mortality rates for acute paediatric leukaemia in children born during the period from 2002 to 2013.

Methodology: Design: Ecological study of analysis of disease maps, cluster search, spatial autocorrelation and Poisson spatial autoregressive model of a retrospective cohort.

Population: Children born in 2002-2013 in Colombia. Materials: Data bases of population projections, percentage of unsatisfied basic needs (UBN) and health coverage of the National Department of Statistics (DANE), the index of incidence of the armed conflict (IICA) by the National planning department (DNP) and cases of diagnosis of childhood leukaemia reported by National Institute of Health (INS). Analysis plan: Analysis of disease mapping, cluster detection, spatial autocorrelation and Spatial Autoregressive Poisson Model. *Results:* The total population was 11,149,695 children who were born in 33 departments and 1122 municipalities of Colombia from 2002 to 2013. A total of 4781 cases of childhood leukaemia were notified from 2008 to 2016. LAP incidence had an average of 39.40 cases per 100,000 children and the average mortality rate of 4.23 cases per 100,000 children in this cohort. The case-fatality rate was 11.33 cases of death per 100 children with LAP. Groups were identified by IICA, UBN, percentage of rural population and percentage of health coverage. LAP incidence and mortality rate were increased by the elevation of IICA as the spatial autoregressive model showed. The percentage of UBN and

rurality decrease the incidence and mortality rates by LAP. The percentage of coverage in health increases the death rate by LAP. Conclusion: The armed conflict measured with IICA is a factor associated with the presence of cluster of Acute Paediatric Leukaemia and mortality by LAP.

Key words: *leukaemia, children, collective violence, spatial statistics, poverty.*

Contenido

	Pág.
Introducción	1
1. Capítulo: Marco Teórico	3
1.1 Mortalidad infantil y en la niñez: cambios en las tasas	3
1.2 Epidemiología del cáncer infantil	4
1.3 Tipos de cáncer en la niñez.....	5
1.4 Supervivencia.....	5
1.5 Costos del cáncer infantil	6
1.6 Factores de riesgo perinatal asociados a cáncer.....	6
1.7 Teoría neuroendocrina del estrés.....	7
1.8 Inequidad en cáncer.....	9
1.9 Violencia en Colombia.....	10
1.10 Problema.....	12
1.11 Epidemiología espacial.....	12
1.12 Fuentes de información	16
1.12.1 Registro de Leucemias agudas pediátricas (LAP)	17
1.12.2 Población total.....	17
1.12.3 Índice de incidencia del conflicto armado (IICA)	17
1.12.4 Porcentaje de Necesidades Básicas insatisfechas:	17
1.12.5 Porcentaje de población rural	18
1.12.6 Porcentaje de cobertura en salud:	18
2. Capítulo: Objetivos	19
2.1 Objetivo general:	19
2.2 Objetivos específicos:	19
3. Capítulo: Metodología.....	21
3.1 Diseño del estudio:.....	21
3.2 Población:	21
3.3 Pregunta de investigación	22
3.4 Hipótesis operativas:	22
3.5 Recolección de la información.....	22
3.6 Plan de análisis	23
3.6.1 Variables de resultado:.....	23
3.5.1Covariables:	25
3.5.2 Análisis Estadístico.....	25
3.7 Conducción del estudio	26
3.7.1 Sitio de investigación.....	26

3.7.2 Consideraciones éticas	26
3.7.3 Confidencialidad	27
3.7.4 Aseguramiento y control de la calidad.....	27
4. Capítulo: Resultados	29
4.1 Análisis descriptivo univariado	29
4.1.1 Tasa de incidencia de LAP por departamento.....	29
4.1.2 Tasa de incidencia de LAP por municipios.....	32
4.1.3 Tasa de mortalidad por LAP por departamento.....	35
4.1.4 Tasa de mortalidad global por LAP municipal	37
4.1.5 Tasa de letalidad por departamentos	41
4.1.6 Tasa de letalidad por municipios	42
4.2 Descripción de las covariables por departamentos	43
4.3 Descripción de las covariables por municipios	45
4.4 Análisis espacial bivariado	47
4.4.1 Tasa de incidencia de LAP e IICA.....	47
4.4.2 Tasa de mortalidad por LAP e IICA.....	52
4.4.3 Tasa de incidencia de LAP y NBI	56
4.4.4 Tasa de mortalidad por LAP y NBI	59
4.4.5 Tasa de incidencia LAP y Área Rural.....	64
4.4.6 Tasa de mortalidad por LAP y porcentaje de población rural	67
4.4.7 Tasa de Mortalidad por LAP y porcentaje de cobertura en salud	71
4.5 Modelo de regresión espacial	75
4.5.1 Riesgo de LAP	75
4.5.2 Mortalidad por LAP	78
5. Discusión y conclusiones	83

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1-1: Matriz de triangulación de Delaunay en los departamentos (a) y municipios (b) de Colombia.....	14
Figura 1-2: Permutaciones realizadas con el Método de Montecarlo para calcular la pseudo P de la I de Moran univariada	15
Figura 3-1: Creación de cohorte retrospectiva para el análisis	21
Figura 4-1: Tasa de LAP global (a), en niñas (b) y niños (c) por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013.....	29
Figura 4-2: Índice de Moran Local para la tasa de incidencia de LAP global (a), niñas (b) y niños (c)	31
Figura 4-3: Tasa de incidencia de LAP municipal global (a), en niñas (b) y niños (c) por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013.....	32
Figura 4-4: Índice de Moran Local para la tasa de incidencia de LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c)	34
Figura 4-5: Tasa de mortalidad por LAP global (a), en niñas (b) y niños (c) por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013	35
Figura 4-6: Índice de Moran Local para la tasa de mortalidad de LAP global (a), niñas (b) y niños (c)	37
Figura 4-7: Tasa de mortalidad de LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c) por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013.....	38
Figura 4-8: Índice de Moran Local para la tasa de mortalidad por LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c)	40
Figura 4-9: Letalidad por LAP global (a), niñas (b) y niños (c).....	41
Figura 4-10: Letalidad por LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c).....	42
Figura 4-11: Índice de incidencia del conflicto armado por departamentos 2002-2013..	43
Figura 4-12: Porcentaje de NBI (a) censo 2005, área rural (b) y cobertura en salud por departamentos 2008 (c)	44
Figura 4-13: Índice de incidencia del conflicto armado por municipios 2002-2013.....	45
Figura 4-14: Porcentaje de NBI (a) censo 2005, área rural (b) y cobertura en salud por municipios 2008 (c)	46
Figura 4-15: Tasas de incidencia de LAP global (a), en niñas (b) y niños (c) según el IICA por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013.....	47
Figura 4-16: Tasas de incidencia de LAP municipal global (a), en niñas (b) y niños (c) según el IICA por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013	49
Figura 4-17: Índice de Moran Local para la tasa de incidencia de LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c) según el IICA	51

Figura 4-18: Tasa de mortalidad por LAP global (a), en niñas (b) y niños (c) según el IICA por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013	52
Figura 4-19: Tasas de mortalidad por LAP municipal global (a), en niñas (b) y niños (c) según el IICA por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013	54
Figura 4-20: Índice de Moran Local para la tasa de mortalidad por LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c) según el IICA.....	55
Figura 4-21: Tasa de incidencia de LAP global (a), en niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de NBI por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013	56
Figura 4-22: Tasas de incidencia de LAP municipal global (a), en niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de NBI por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013.....	58
Figura 4-23: Índice de Moran Local para la tasa de incidencia de LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de NBI	59
Figura 4-24: Tasa de mortalidad por LAP global (a), en niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de NBI por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013	60
Figura 4-25: Tasas de mortalidad por LAP municipal global (a), en niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de NBI por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013.....	62
Figura 4-26: Índice de Moran Local para la tasa de mortalidad por LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de NBI	63
Figura 4-27: Tasa de incidencia de LAP global (a), en niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de población rural por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013.....	64
Figura 4-28: Tasas de incidencia de LAP municipal global (a), en niñas (b) y niños (c) según el % de población rural por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013.....	66
Figura 4-29: Índice de Moran Local para la tasa de incidencia de LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de población rural	67
Figura 4-30: Tasa de mortalidad por LAP global (a), en niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de población rural por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013.....	68
Figura 4-31: Tasas de mortalidad por LAP municipal global (a), en niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de área rural por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013	69
Figura 4-32: Índice de Moran Local para la tasa de mortalidad por LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de área rural	71
Figura 4-33: Tasa de mortalidad por LAP global (a), en niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de cobertura en salud por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013.....	71
Figura 4-34: Tasas de mortalidad por LAP municipal global (a), en niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de cobertura en salud por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013	73
Figura 4-35: Índice de Moran Local para la tasa de mortalidad por LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de cobertura	74
Figura 4-36: Diagnósticos del modelo 1: a. Valores Predichos vs residuos Estandarizados, b. <i>Index plot</i>	75
Figura 4-37: Matriz de pesos espaciales según el método de triangulación de Delaunay en los municipios con algún registro de LAP.....	76
Figura 4-38: Diagnósticos del modelo 2: a. Valores Predichos vs residuos Estandarizados, b. <i>Index plot</i> ,	77

Figura 4-39: Diagnósticos del modelo 4: a. Valores Predichos vs residuos Estandarizados, b. <i>Index plot</i>	79
Figura 4-40: Matriz de pesos espaciales tipo torre en los municipios con algún registro de mortalidad por LAP	79
Figura 4-41: Diagnósticos del modelo 4: a. Valores Predichos vs residuos Estandarizados, b. <i>Index plot</i>	81
Figura 5-1: Diagnósticos del modelo 2: a. Valores Predichos vs residuos Estandarizados, b. <i>Index plot</i>	93
Figura 5-2: Diagnósticos del modelo 2: a. Valores Predichos vs residuos Estandarizados, b. <i>Index plot</i> ,.....	94
Figura 5-3: Diagnósticos del modelo 4: a. Valores Predichos vs residuos Estandarizados, b. <i>Index plot</i> , c. Grafica de cuantiles de los residuos	95
Figura 5-4: Diagnósticos del modelo 4: a. Valores Predichos vs residuos Estandarizados, b. <i>Index plot</i>	96

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1-1: Categorías del IICA (55)	17
Tabla 4-1: Estadísticos globales de autocorrelación y matriz de vecindad utilizada según el método de valores propios para las tasas de incidencia de LAP	30
Tabla 4-2: Estadísticos globales de autocorrelación y matriz de vecindad utilizada según el método de valores propios para las tasas de incidencia municipales de LAP.....	33
Tabla 4-3: Estadísticos globales de autocorrelación y matriz de vecindad utilizada según el método de valores propios para las tasas de mortalidad por LAP	36
Tabla 4-4: Estadísticos globales de autocorrelación y matriz de vecindad utilizada según el método de valores propios para las tasas de mortalidad municipales por LAP.....	39
Tabla 4-5: I de Moran Global y Clúster LISA de las tasas de incidencia de LAP global, niñas y niños según el IICA.....	48
Tabla 4-6: Municipios identificados según las zonas de IICA muy alto-Alto y tasa de LAP global mayores a 4 casos por 100.000 niños	50
Tabla 4-7: I de Moran Global y Clúster LISA de las tasas de mortalidad por LAP global, niñas y niños según IICA	53
Tabla 4-8: I de Moran Global y Clúster LISA de las tasas de incidencia de LAP global, niñas y niños según el porcentaje de NBI	57
Tabla 4-9: I de Moran Global y Clúster LISA de las tasas de mortalidad por LAP global, niñas y niños según el % de NBI.....	61
Tabla 4-10: I de Moran Global y Clúster LISA de las tasas de incidencia de LAP global, niñas y niños según el porcentaje de población rural	65
Tabla 4-11: I de Moran Global y Clúster LISA positivos de las tasas de mortalidad por LAP global, niñas y niños según el % de población rural	69
Tabla 4-12: I de Moran Global y Clúster LISA positivos de las tasas de mortalidad por LAP global, niñas y niños según el % de cobertura en salud	72
Tabla 4-13. Modelo 1. Tasas de LAP según covariables por departamentos.....	75
Tabla 4-14. Modelo 2. Tasas de LAP según covariables por municipios con variable dummy poblacional	77
Tabla 4-15. Modelo 4. Tasas de mortalidad por LAP según covariables por departamentos.....	78
Tabla 4-16. Modelo 4. Tasas de mortalidad LAP según covariables por municipios incluyendo la variable dummy de población mayor a 150.000 niños	80
Tabla 5-1: Tasas de LAP según departamentos y covariables estudiadas	87

Tabla 5-2: Tasas de mortalidad por LAP según departamentos y covariables estudiadas por departamento	88
Tabla 5-3: Principales Tasas de LAP según y covariables estudiadas por municipio	89
Tabla 5-4: Principales Tasas de mortalidad por LAP según y covariables estudiadas por municipio	90
Tabla 5-5. Modelo 2. Tasas de LAP según covariables por municipios	93
Tabla 5-6. Modelo 3. Tasas de LAP según covariables por municipios sin las 6 ciudades <i>outliers</i>	94
Tabla 5-7. Modelo 4. Tasas de mortalidad LAP según covariables por municipios	95

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
DPN	Departamento Nacional de Planeación
IICA	Índice de incidencia del Conflicto Armado
LAP	Leucemia Aguda Pediátrica
NBI	Necesidades Básicas insatisfechas
INS	Instituto Nacional de salud
SIVIGILA	Sistema de Vigilancia en Salud Pública
UPGD	Unidades Primarias Generadoras de Datos

Introducción

El cáncer infantil es una de las causas de morbilidad más importantes en el mundo y la patología infantil crónica más frecuente, con una tasa de incidencia de 17,7 casos por 100.000 niños entre 0 a 15 años de edad(1). El 65% de los casos reportados en las Américas, se concentran en América Latina y el Caribe (2). El tipo de cáncer más frecuente es la leucemia, seguido de tumores del sistema nervioso central, sarcoma de tejidos blandos, neuroblastoma, tumores renales y linfomas (3).

Se ha encontrado que la tasa de mortalidad por leucemia aguda pediátrica (LAP) a nivel mundial ha disminuido en más de la mitad en las últimas tres décadas(3). La tasa de supervivencia relativa a 5 años para todos los tipos de cáncer ha mejorado sustancialmente, con cifras por encima del 80% en países industrializados(3). En países en vía de desarrollo esta proporción alcanza tan solo niveles de 10-40%, debido a limitantes a nivel de información, falla en el diagnóstico precoz, falta de acceso y abandono de los tratamientos y recurrencia de la enfermedad, problemas propios de los sistemas de salud, que no son ajenos a Colombia (4,5).

A pesar de que en los últimos 10 años se han invertido recursos en disponibilidad de talento humano, infraestructura y tecnología para el diagnóstico y tratamiento del cáncer infantil, Colombia no alcanza los niveles de los países desarrollados, por lo que el control del cáncer infantil continúa siendo un reto para la salud pública (6).

Una de las características particulares de Colombia, es la presencia de conflicto armado que se ha concentrado en zonas rurales durante los últimos 60 años y que ha generado condiciones de desigualdad a nivel económico, político y social que podrían tener secuelas más profundas que aquellas generadas por el maltrato o el abuso (7). Se ha descrito que la inequidad socioeconómica y de políticas en salud, que incluye las condiciones sanitarias, generan cambios negativos en las tasas de mortalidad, expectativa de vida y supervivencia

en poblaciones de países en vía de desarrollo respecto a los países industrializados (7–10).

La búsqueda de factores prevenibles o modificables es uno de los retos en el manejo de la leucemia en países industrializados(11). Se ha descrito que la distribución espacial de variables como infecciones, radiaciones ionizantes y pesticidas podrían asociarse al desarrollo de la leucemia si la exposición se presenta a nivel perinatal(11).

Dado que la exposición del conflicto armado se ubica en zonas específicas de la geografía colombiana, puede considerarse también como un factor ambiental, que a través de la generación de estrés crónico materno, pudiera activar protooncogenes y posteriormente desencadenar la enfermedad. Los niños han sido víctimas de este conflicto en muchas formas, sufriendo efectos graves que incluyen el estrés crónico. La violencia crónica puede generar cambios en el funcionamiento neuroendocrino y posteriormente el desarrollo de leucemia (7,10,12,13).

Dado Colombia es un país con inequidad en salud y violencia por conflicto armado, se buscó una aproximación poblacional espacial para entender el papel de estos factores en la morbilidad por Leucemia Aguda Pediátrica.

1. Capítulo: Marco Teórico

1.1 Mortalidad infantil y en la niñez: cambios en las tasas

La muerte de un niño es una tragedia para la sociedad, dado que representa la falla humana para asegurar su existencia. Según el informe de objetivos de desarrollo del Milenio de 2008, todos los años mueren alrededor de 10 millones de niños antes de cumplir 5 años de edad (14). Las condiciones de los países en vía de desarrollo generan enfermedad evitable a través estrategias de prevención y mejoría de calidad de vida como los servicios públicos y los recursos de la población.

La mortalidad infantil ha presentado un comportamiento hacia el descenso en últimas décadas del siglo XX y principios del XXI y se considera un indicador asociado con desigualdad y pobreza en los países del mundo en vía de desarrollo y la población más pobre de los países con más recursos. Esta tasa relaciona las defunciones de niños menores de 1 año, ocurridas durante un año, y los nacidos vivos registrados en ese periodo(15).

El periodo del primer año de vida de un niño se caracteriza por la vulnerabilidad y la dependencia de sus padres y por lo tanto de la sociedad que los acompaña. Las condiciones socioeconómicas, culturales y ambientales, permiten que durante este periodo de alto costo para la sociedad, se moldee el cerebro en crecimiento y desarrollo este prospecto de ser humano, futuro de la sociedad(16).

En Colombia la mortalidad infantil sigue una tendencia al descenso a través de los años. En la última década se ha observado una disminución drástica, con cifras que van desde 24,7 en año 2000, de 19,51 en 2008 y de 15,02 muertes por 1000 recién nacidos vivos en 2014. Dentro de las cinco primeras causas se encuentra afecciones en el periodo perinatal, malformaciones congénitas, enfermedades respiratorias y endocrinas y nutricionales.

4 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza

Todas estas prevenibles (con excepción de las malformaciones congénitas en algunos casos) a través de programas de prevención y de crecimiento y desarrollo(17).

La mortalidad en la niñez indica el número de muertes en menores de 5 años por cada 1000 recién nacidos vivos durante este periodo de tiempo. Este es un indicador de la interacción de determinantes sociales de la salud, como la disponibilidad de alimentos, los ingresos del hogar, los conocimientos de la madre sobre cuidados de salud, el acceso a los servicios de salud y la oportunidad y calidad de la atención, el acceso a agua apta para el consumo y a saneamiento básico (18).

La tendencia de este indicador va en descenso, siendo que en 1985 la cifra era de 49 por 1000 nacidos vivos, 35 por cada 1000 nacidos vivos en 1990, 20 por cada 1000 nacidos vivos en 2010 y 19,3 muertes por cada 1000 nacidos vivos en 2014. Dentro de las causas más importantes en este grupo etario descritas en 2013 en Colombia, se encuentran las enfermedades del sistema respiratorio con una tasa de 11,3 muertes por 100.000 menores entre 1-4 años, tumores (neoplasias) con una tasa de 7,17 muertes por 100.000 menores entre 1-4 años y malformaciones congénitas con una tasas de 4,95 muertes por 100.000 menores entre 1-4 años(18).

1.2 Epidemiología del cáncer infantil

El cáncer infantil tiene una tasa de incidencia mundial de 17,7 casos 100.000 niños entre 0 a 15 años(1). El 65% de los casos reportados en las américas se concentran en América Latina y el Caribe, que aporta 17500 casos al año y 8000 muertes por esta causa (2).

La tasa de mortalidad por cáncer infantil, calculada como el número de niños entre 0 a 18 años fallecidos por cada 100.000 niños en riesgo de esta población, ha disminuido en más de la mitad en las últimas 3 décadas, de 4,9 por 100.000 en 1975, a 2,1 en 2008. La tasa de supervivencia relativa a 5 años para el cáncer infantil en el mundo, cambio de 58% entre 1975 y 1977 al 83% para los diagnosticados entre 2002 y 2008(3).

En Colombia, la tasa de incidencia de leucemia aguda pediátrica fue 4,8 casos por cada 100.000 habitantes para el periodo de 2007 a 2011, concentrándose en departamentos como Atlántico, Quindío, Risaralda y Casanare (19). Durante este periodo, la tasa de mortalidad alcanzo cifras de 2.2 muertes por cada 100.000 niños y 1,7 muertes por cada 100.000 niñas ubicadas en los departamentos de San Andrés, Atlántico, Norte de Santander y Risaralda; y en niñas: Meta, Huila, Santander y Atlántico (19).

1.3 Tipos de cáncer en la niñez

Según la Asociación Americana de Cáncer, los tipos de cáncer que ocurren con mayor frecuencia en los niños son diferentes de los observados en los adultos. Los cánceres más comunes de los niños son: Leucemia (30%), tumores cerebrales (26%) y de la médula espinal, neuroblastoma (6%), tumor de Wilms (5%), linfoma (incluyendo tanto Hodgkin (3%) como no Hodgkin (5%)), rabdomiosarcoma (3%), retinoblastoma (2%), tumores óseos (incluyendo osteosarcoma y sarcoma de Ewing) y otros (5).

Según la red de gestores sociales, el tipo de cáncer infantil más frecuente en Colombia es la leucemia seguido de los tumores del sistema nervioso central, tumores óseos, linfoma Hodgkin, tumores renales y otros, (6)

1.4 Supervivencia

Los avances logrados en el tratamiento, han permitido alcanzar tasas de supervivencia superiores al 80% en países desarrollados gracias al manejo agresivo (administración aislada, o combinada, de quimioterapia, radiación y, en algunos casos, cirugía) y la creación de unidades especializadas multidisciplinarias de la enfermedad (20). En países en vía de desarrollo esta proporción desciende a 10-40% con limitantes a nivel de información, diagnóstico precoz, acceso a los tratamientos, abandono y recurrencia de la enfermedad problemas propios de los sistemas de salud (4,5).

A pesar de que en los últimos 10 años se han invertido recursos en disponibilidad de talento humano, infraestructura y tecnología para el diagnóstico y tratamiento del cáncer infantil, Colombia no alcanza la supervivencia esperada. El control del cáncer infantil continúa siendo un reto para la salud pública (6).

1.5 Costos del cáncer infantil

El cáncer es una enfermedad costosa. Los gastos directos de esta patología incluyen el tratamiento, atención, rehabilitación asociados a la enfermedad y muerte prematura, además de los costos indirectos como el costo del cuidado por parte de los padres y la pérdida laboral que estos enfrentan en muchos casos.

Según referencias de Estados Unidos, el costo médico directo estimado para el cáncer en 2011 fue de 88.700 millones de dólares(21). El costo considerado de la pérdida de productividad debida a la mortalidad prematura por cáncer en Europa en 2008 fue de 75.000 millones de euros(22). Se espera que el costo global del cáncer aumente debido al ascenso en el número de nuevos casos de cáncer, así como al aumento del costo de las terapias contra el cáncer(23).

La inequidad en cáncer puede ser generada o incrementada entre las personas que sobreviven después de su diagnóstico(24). La experiencia del cáncer y su tratamiento, especialmente durante la infancia y adolescencia, puede tener consecuencias a largo plazo que potencialmente pueden alterar el manejo educacional y el funcionamiento social(25). Estos niños requieren programas de educación especial para atender problemas de aprendizaje, repetir un grado u otras situaciones cuando se comparan con otros grupos sin la enfermedad(26). Además los sobrevivientes tienen menos amigos, impacto negativo en el estado marital, relaciones sexuales y empleo(27).

1.6 Factores de riesgo perinatal asociados a cáncer

Se ha observado que la exposición de teratógenos in útero está implicada como una de las causas de leucemia, dentro del marco del modelo de “*two hit*”, entendido como eventos que ocasionan la activación del proceso tumoral. El primer “*hit*” ocurre durante el desarrollo fetal (translocaciones y producción de fusión de genes), mientras que el segundo “*hit*” causa la proliferación de las células malignas(28). La exposición perinatal pueden ser biológica y/o ambiental(29) como por ejemplo los factores asociados a los extremos de peso al nacer (30), tales como el factor de crecimiento similar a insulina (IGFs) que se

estimula según la ganancia de peso materno, altura, estado nutricional, paridad, comorbilidades y salud en general(31).

Otros factores de exposición a nivel natal como las edades maternas extremas se han asociado como variables de riesgo para cáncer y la multiparidad como factor protector(30). La exposición perinatal a violencia durante la gestación, representa la exposición al estrés crónico durante el periodo de formación fetal y se ha asociado a malformaciones congénitas, retraso mental, retardo en el crecimiento y otra larga serie de riesgos y complicaciones para la salud y el bienestar de la madre y del niño o la niña(32).

1.7 Teoría neuroendocrina del estrés

La presencia de condiciones adversas se ha conectado con patologías crónicas a través de los cambios en la fisiología orgánica, siendo la teoría de hormonas de estrés la más relacionada. Casos descritos posterior a las guerras, cuyos efectos medidos a nivel del desarrollo de trastornos de estrés postraumático, crean condiciones que disminuyen la calidad de vida y la supervivencia (33).

Se define estrés a la percepción de aquellos eventos que promueven cambios psicológicos y fisiológicos, y las respuestas designadas a enfocar, evitar o defender los eventos externos. El estrés inicia una cascada de vías de procesamiento de información en el sistema nervioso central y periférico que se reafirman con la retroalimentación cognitiva y emocional, que activan áreas límbicas y corticales, el sistema nervioso autónomo y el eje hipotálamo hipófisis adrenal(34). La liberación resultante de glucocorticoides y catecolaminas controla el crecimiento, metabolismo y la función inmune, que tiene un papel importante en la función basal y la reactividad del estrés en diferentes órganos(34).

Los niveles de catecolaminas elevados se han observado en individuos con pobre apoyo social, estrés crónico y depresión (35). Se ha establecido que los individuos con estrés crónico y antecedente de violencia durante la infancia pueden tener efectos insidiosos a largo plazo, algunos no evidentes durante décadas y se ha considerado factor de riesgo para las principales causas de muerte en adultos de todo el mundo(35), como enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedad pulmonar crónica y diabetes (36).

8 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza

También se ha asociado a factores de riesgo de estas enfermedades, como el consumo de alcohol, el consumo de tabaco, la inactividad física y la obesidad (37).

La exposición temprana a estrés crónico también confiere daño duradero a los sistemas sistema nervioso, endocrino e inmunológico, lo cual puede alterar el ADN (38,39). Se ha encontrado efectos neurobiológicos de la violencia contra los niños tales como disminución del volumen del hipocampo y la corteza prefrontal (39), y niveles elevados de correlación inflamatoria de la enfermedad cardiovascular como la proteína C reactiva (40).

El estrés puede hacer una disrupción de los ritmos circadianos, alterar las respuestas inmunológica que permite la permanencia de los virus pro-oncogénicos en el sistema y la activación de los mismos cuando el sistema inmune disminuye su respuesta, lo cual desencadena tumorogénesis(34).

En las neoplasias, la presencia de estrés crónico genera cambios en las hormonas contrarreguladoras que modulan la actividad de múltiples componentes del microambiente del tumor, como la reparación del DNA, la expresión de oncogenes por virus y las células oncogénicas; y la producción de factores de crecimiento y otros reguladores del crecimiento celular. Una vez que el tumor ha presentado inicio de su desarrollo, los factores neuroendocrinos también pueden regular la actividad de proteasas, factores angiogénicos, quimiocinas y moléculas de adhesión que permiten la invasión, metástasis y otros aspectos de la progresión del tumor (34).

En cuanto a la progresión, el mecanismo explorado en animales ha mostrado que la activación del sistema nervioso simpático, mediante la producción de catecolaminas como norepinefrina y epinefrina(12), puede incrementar los niveles de norepinefrina intratumoral, activar las señales beta adrenérgicas y a aumentar la producción de factores pro angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la interleucina 6 (IL-6)(41), y moléculas pro invasivas como las metaloproteinasas 2 y 9 (MMP2, MMP-9) del ovario y otras células con el consiguiente incremento del potencial metastásico. El sistema beta adrenérgico también promueve la supervivencia de las células tumorales al

inhibir la apoptosis que se produce cuando las células se separan de la matriz extracelular(13) .

1.8 Inequidad en cáncer

La equidad en salud puede ser definida como “la ausencia sistemática de disparidades en salud (o en sus mayores determinantes sociales de salud) entre grupos que tiene diferentes niveles de ventajas o desventajas sociales- eso es, diferentes posiciones en una jerarquía social. La inequidad en salud sistemáticamente deja a los grupos de personas que tienen desventajas (en virtud de ser pobres, etnicidad, o religión) con una dificultad mayor respecto a su salud”(42).

Entre los determinantes sociales clave para la salud se encuentra las condiciones de vivienda, condiciones en la comunidad y lugares de trabajo, el cuidado de la salud, y las políticas y programas que afectan estos factores(43). Las ventajas y desventajas sociales se refieren al poder adquisitivo y/o prestigio, que define como las personas están agrupadas en jerarquías sociales. También puede ser vista como la deprivación absoluta o relativa (42).

Las desigualdades sociales producen efectos en la salud de las personas, y son reflejo y consecuencia de la estructura social injusta. Este tipo de estructura deja sistemáticamente a los grupos desfavorecidos en riesgo, que genera riesgo de enfermedad y alteraciones sociales y económicas (42) y limitan el desarrollo de las capacidades y potencialidades de los individuos desde el nacimiento, la formas de enfermar y morir (conforme a exposiciones a riesgos diferenciales) y la posibilidad real de recibir de la sociedad y el estado servicios de prevención, diagnóstico y tratamiento, conforme a los sistemas organizados de protección social(18). Se ha observado que durante la historia de la salud pública que los cambios a nivel poblacional son más fundamentales y efectivos que los cambios a nivel individual, aun cuando un solo factor de riesgo cuente para muchos casos de enfermedad(8).

La oportunidad de explicar el origen de las desigualdades sociales en cáncer y entender el papel individual de los diferentes determinantes socioeconómicos que están involucrados en este proceso, puede llevar a que se tomen acciones específicas y reducir

su impacto en la salud(9,44). Uno de los países más inequitativos es Colombia, dado que el nivel de distribución del ingreso es el más bajo de América latina (45). El índice de Gini de 0,53 estimado en 2013 refleja que es el segundo país más desigual después de Honduras(46). Esto implica que la distribución de la riqueza se concentra en grupos muy pequeños y que determinantes en salud no son iguales para toda la población.

En el caso del cáncer, las diferencias se han medido en países industrializados entre los grupos socioeconómicos menos y más favorecidos(8). Estas desigualdades se han sido descritas con mayor detalle en adultos y se ha encontrado que la pobreza, pobre educación y ausencia de seguridad en salud son factores de riesgo tan importantes como las diferencias biológicas. La eliminación de las desigualdades puede traducirse en términos también de reducción en mortalidad por cáncer y mejoría de la supervivencia en los menos favorecidos(47).

En estudios norteamericanos, se ha descrito que el estatus socioeconómico, la raza y el acceso a los servicios de salud pueden afectar los resultados de estas enfermedades en niños. La supervivencia de los niños posterior al diagnóstico de tumores del sistema nervioso central es dependiente de la edad del diagnóstico, el tipo histológico, la localización y el tratamiento(48). Los niños ubicados en un cuartil bajo de ingreso económico consultan en estadios avanzados de tumores cerebrales, siendo su supervivencia baja(49).

1.9 Violencia en Colombia

Casi un billón de niños está expuesto a situaciones múltiples situaciones violentas en el mundo(50), que incluye el maltrato físico, sexual y emocional, negligencia o trato negligente, malos tratos o explotación, así como la violencia entre adultos, a menudo sus propios padres. Las formas de violencia a las que están expuestos los niños ocurren en muchos entornos, incluyendo hogares, escuelas y calles, con contextos que van desde la guerra hasta la intimidación, que impacta en la crianza de los hijos. Estos tipos de eventos comparten su potencial de impacto profundo y duradero sobre el bienestar de los niños durante toda su vida(51).

Colombia ha sido víctima del conflicto armado durante los últimos 60 años, siendo este tipo de conflicto el que pudiera tener secuelas más profundas que aquellas generadas por el maltrato o el abuso. Se define como **violencia colectiva**: “aquella ejercida por personas que se identifican a sí mismas como miembros de un grupo armado que se enfrenta a otro grupo, con el fin de lograr objetivos políticos, económicos o sociales”(7)

La población que es afectada por este tipo de violencia, son familias rurales en situación de pobreza o en un alto grado de vulnerabilidad, que además viven en situaciones carenciales nutricionales, programas de cuidado, limitación de presencia estatal, dificultad para el acceso a los servicios de salud, bajos estándares de calidad de vida(7).

Según la investigación realizada por el Grupo de Memoria Histórica(52) el conflicto armado ha causado la muerte de aproximadamente 220.000 personas de las cuales 80% fueron civiles, sin embargo en promedio, 3 de cada 4 homicidios quedan por fuera de las estadísticas, debido a múltiples razones asociadas a las dinámicas propias del conflicto(52). Las víctimas de desplazamiento forzado alcanzan los 5'700.000 personas cuantificadas entre 1985 y 2012, los cuales equivalen a un 15% de la población total del país(52).

Los niños han sido víctimas de este conflicto en muchas formas sufriendo efectos de las minas antipersona, desplazamiento forzado con o sin la familia, secuestro propio, de sus padres o familiares, ser hijos o hijas de combatientes, desmovilización de sus padres, maltrato y abandono por parte de sus familias, desaparición forzada de sus padres o familiares, víctimas de confinamientos, ataques y tomas armadas a municipios, fumigaciones a cultivos ilícitos o testigos de asesinatos y masacres de sus familiares y vecinos, entre otras dramáticas situaciones (7).

El conflicto armado genera la limitación del derecho a la salud de los niños y por lo tanto los deja en una situación de inequidad. Parte de este escenario está formado por el pobre acceso a los servicios de salud y alimentación, la destrucción de los lugares de desarrollo, y la generación de ambientes de miedo, desesperanza e incertidumbre crónica y alto riesgo de todos los tipos de violencia(10).

1.10 Problema

Debido a que el cáncer infantil es una condición multifactorial, la aproximación a las causas ambientales modificables es una medida preventiva que puede reducir las tasas de incidencia y mortalidad. Teniendo en cuenta los efectos del estrés crónico tanto en la tumorigénesis y progresión de la patología, se espera que al medir los factores que implican su génesis como la exposición a violencia colectiva a nivel perinatal e infantil y la inequidad en salud, pueda explicarse el comportamiento en Colombia.

El escenario ideal para este tipo de estudio, consistiría en la creación de una cohorte prospectiva que permitiera el seguimiento de la población expuesta y no expuesta a diferentes factores, como el caso de las cohortes del sur de los Urales cuyas madres fueron expuestas a 37 accidentes nucleares en la planta de nuclear de Mayak y las poblaciones cercanas a el rio Teka (53). Este estudio dio evidencia que la exposición a radiaciones ionizantes durante la gestación es un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias hematológicas (53).

En Colombia, no se encuentran cohortes para medir los efectos del conflicto armado, por lo que se decidió diseñar una cohorte retrospectiva con los datos poblacionales disponibles del tipo de cáncer más frecuente en niños, la Leucemia Aguda Pediátrica (LAP), y relacionar a través de la estadística espacial la ubicación geográfica de los casos y las zonas según los factores de violencia colectiva y pobreza.

1.11 Epidemiología espacial

Una de las aproximaciones al estudio del proceso salud y enfermedad es la epidemiología espacial, que busca la descripción y entendimiento de las variaciones del riesgo de enfermedad a nivel de un área determinada mediante datos geográficos y poblacionales y los sistemas de información geográfica y la estadística espacial(54). Se han descrito cuatro tipo de estudios: Mapeo de enfermedad, correlación geográfica, evaluación del riesgo con relación a un punto o fuente y detección de clúster de enfermedad a nivel local o general (54).

Este estudio buscó describir la distribución espacial de la Leucemia Aguda Pediátrica (LAP) en niños nacidos durante el periodo de 2002 a 2013 que constituye uno de los picos de violencia del conflicto armado Colombiano(55). Para este efecto consideraron los siguientes conceptos de epidemiología y estadística espacial:

- **Tasa de incidencia acumulada para esta cohorte:** Es la proporción de una población que estuvo libre de enfermedad y que posteriormente la desarrolla o muere durante un periodo de tiempo determinado. Mas formalmente O_i es el número de casos de leucemias agudas pediátricas P_i la cantidad de niños y niñas nacidos durante en el periodo de estudio(56), (ver Ecuación (2.1)).

$$T_i = O_i / P_i \quad (2.1)$$

Estas tasas permitieron la realización de mapas exploratorios de la enfermedad a nivel municipal y departamental.

- **Mapa de cuantiles:** Se basa en el ordenamiento de los valores de una variable y luego se agrupa en rangos con número igual de observaciones que se denominan cuantiles(57).
- **Pesos espaciales:** Corresponden a un elemento esencial para la construcción de las estadísticas de autocorrelación y provee variables espacialmente rezagadas y tasas espacialmente suavizadas(58). La estructura formal es la matriz W (ver [ecuación \(2.2\)](#)), y provee el significado para crear variables espacialmente explícitas. Se trata de una matriz cuadrada no estocástica cuyos elementos w_{ij} reflejan la intensidad de la interdependencia existente entre cada par de regiones i y j . Para definirla se recurre al concepto de contigüidad física de primer orden donde w_{ij} es igual a 1 si las regiones i y j son físicamente adyacentes o a 0 en caso contrario(59):

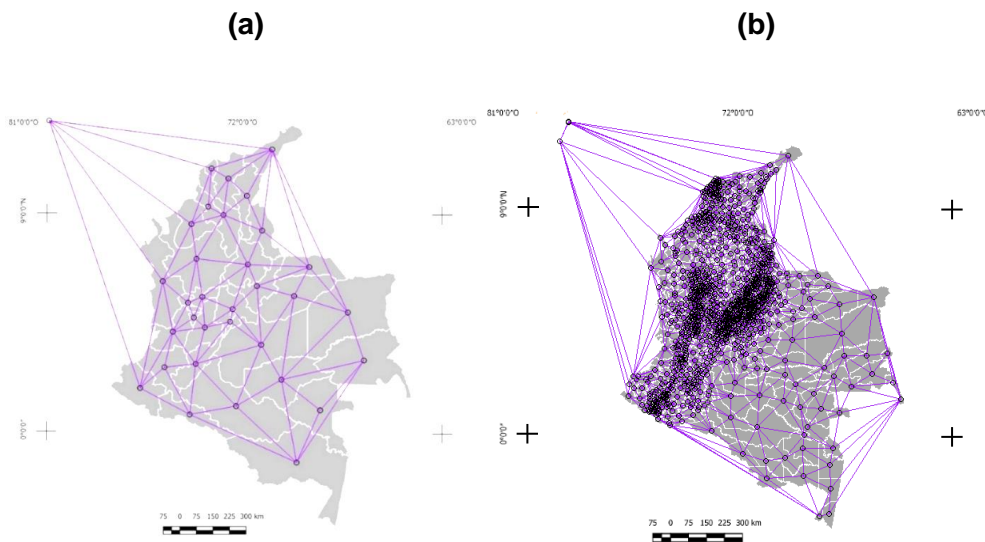
$$\mathbf{W} = \begin{bmatrix} w_{11} & w_{12} & \dots & w_{1n} \\ w_{21} & w_{22} & \dots & w_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ w_{n1} & w_{n2} & \dots & w_{nn} \end{bmatrix} \quad (2.2)$$

Con relación a la adyacencia física y suponiendo la existencia de una cuadrícula regular se pueden encontrar diferentes criterios de vecindad: lineal, torre, alfil, reina, distancia inversa cuadrada, banda de distancia, vecinos próximos K, Triangulación de Delaunay, entre otros(60,61). En la **figura 1-1** se observa la matriz de Triangulación

14 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza

de Delaunay aplicada a los centroides de los municipios y departamentos de Colombia.

Figura 1-1: Matriz de triangulación de Delaunay en los departamentos (a) y municipios (b) de Colombia



- **Autocorrelación espacial:** “Aparece como consecuencia de la existencia de una relación funcional entre lo que ocurre en un punto determinado del espacio y lo que ocurre en otro lugar, es decir, el valor que toma una variable en una región no viene explicado únicamente por condicionantes internos sino también por el valor de esa misma variable en otras regiones vecinas”(59).

La correlación puede ser positiva cuando se favorece la concentración de un fenómeno que se extiende hacia las regiones que la rodea o puede ser negativa cuando la presencia del fenómeno impida o dificulte su aparición en regiones vecinas. Cuando la variable se distribuye de forma aleatoria se considera que no hay autocorrelación espacial(59).

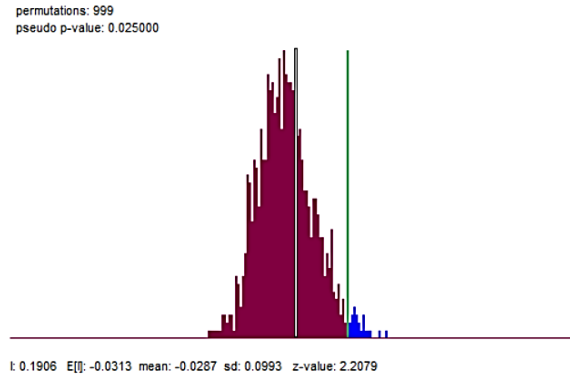
- **Índice de Moran Global:** Es un estadístico utilizado para evaluar la autocorrelación espacial global y se considera como el producto cruzado entre la variable y su rezago espacial, con la variable expresada en desviaciones de su media. Una observación en una localización i , se expresa como $z_i = x_i - \bar{x}$, donde \bar{x} es la media de la variable x . En

este índice ([Ver ecuación \(2.3\)](#)), w_{ij} corresponde a los elementos de la matriz de pesos, $S_0 = \sum_i \sum_j w_{ij}$ y n es el número de observaciones(62).

$$I = \frac{\sum_i \sum_j w_{ij} z_i \cdot z_j / S_0}{\sum_i z_i^2 / n} \quad (2.3)$$

La inferencia de la I de Moran está basada en la hipótesis nula de aleatoriedad espacial, la cual se prueba a través de la permutación, que se calcula una distribución referencia para el estadístico bajo la hipótesis nula de aleatoriedad permutando los valores observados en todas las localizaciones con el resultado de una pseudo p (62) a través del método de Montecarlo. En la **figura 1-2** se observa el análisis de permutación realizado en la tasa de incidencia de LAP por departamento.

Figura 1-2: Permutaciones realizadas con el Método de Montecarlo para calcular la pseudo P de la I de Moran univariada



- **Índice de Moran Local:** Este estadístico permite identificar clúster locales y *outliers* espaciales. Toma la forma de $c \cdot z_i \sum_j w_{ij} z_j$, con z desviaciones de la media. El escalar c es el mismo para todas las localizaciones y por lo tanto no juega un papel en la evaluación de la significancia. Es obtenido a través del método de permutación condicional, donde en cambio cada z_i es fijo y los z restantes son aleatorizados para formar una distribución referente. La permutación se realiza para cada observación a través del método de Montecarlo. El resultado es un valor de pseudo p para cada localización, que puede evaluar significancia. La información combinada permite una clasificación de localizaciones significativas como clúster Alto-Alto y Bajo-Bajo, y *outliers* alto-Bajo y Bajo-Alto(63).

- **Índice de Gettis & Ord:** Este estadístico se aplica a los valores de las localizaciones vecinas (definidas por los pesos espaciales) y consiste en la razón de los puntos promedios ponderados de los valores en las localizaciones vecinas con la suma de todos los valores(63)([ver Ecuación \(2.4\)](#)). Un valor por encima de la media sugiere un clúster Alto-Alto o un punto caliente, un valor menor de la media indica un clúster negativo o punto frío. La inferencia está basada en la permutación condicional(63).

$$G_i = \frac{\sum_{j \neq i} w_{ij} x_j}{\sum_{j \neq i} x_j} \quad (2.4)$$

- **Modelo Autorregresivo espacial de Poisson:** Debido a que se indica modelar los casos de Leucemia Pediátrica Aguda con el *offset* poblacional, se asume una distribución de *Poisson* para los datos, dada su naturaleza de conteo. Debido a que estos datos están correlacionados espacialmente, se viola el supuesto de independencia de los modelos lineales generalizados, por lo tanto, se ajustó este supuesto utilizando el modelo de autorregresivo espacial de Poisson que implementa el estimador de información completa de máxima verosimilitud y la matriz de pesos espaciales W , descrito por Lamber, Brown y Florax en 2010 (64).

Puesto que a nivel municipal no hubo casos en más del 45% de los registros, se decidió trabajar solo con los municipios que reportaron algún caso. Para la tasa de incidencia y mortalidad por LAP, se buscó nuevamente la matriz que mejor se ajustara a los datos sin ceros y verificando que se preservara la vecindad entre municipios, para correr el modelo descrito. Se escogió el mejor modelo según el criterio de AIC.

1.12 Fuentes de información

Las fuentes de información utilizadas correspondieron a bases de datos poblacionales agregadas por departamento y municipio, las cuales fueron cruzadas según la localización geográfica.

1.12.1 Registro de Leucemias agudas pediátricas (LAP)

A partir de 2008, el Instituto Nacional de Salud (INS)(65) estableció el sistema de vigilancia centinela de las LAP (66) para dar cumplimiento a la circular 008 del Ministerio de la protección Social(67). Los datos provienen de la notificación obligatoria por parte de las unidades primarias Generadoras de datos (UPGD), responsables de captar y notificar los eventos. Los datos agregados de los casos de Leucemia linfoblástica aguda y Leucemia mieloide aguda se obtuvieron a través del convenio interinstitucional INS-Universidad Nacional, y contiene información sobre los casos notificados durante 2008-2016.

1.12.2 Población total

La base poblacional fue la población de niños nacidos en el periodo de 2002 a 2013, obtenida de la proyección de niños de 0 a 11 años en 2013, agregada por municipio y departamento y calculada con los datos del Censo de 2005 realizado por el DANE(68).

1.12.3 Índice de incidencia del conflicto armado (IICA)

Este índice fue desarrollado por el DNP a través de la medición de eventos clasificados en seis variables: acciones armadas, homicidio, secuestro, víctimas de minas antipersonal, desplazamiento forzado y cultivos de coca. A través de métodos de estandarización de los eventos, se realizó un promedio simple del índice del período 2002 a 2013 y se definieron cinco categorías por desviaciones estándar(55), [\(tabla 2.1\)](#).

Tabla 1-1: Categorías del IICA (55)

Categoría	Rango de desviación estándar
Bajo	>-0,50
Medio bajo	-0,50 a 0
Medio	0 a 0,50
Alto	0,50 a 1,5
Muy Alto	> a 1.5

1.12.4 Porcentaje de Necesidades Básicas insatisfechas:

Mediante la medición de necesidades básicas insatisfechas (NBI), se buscó determinar si la población tiene cubierta las necesidades básicas para sobrevivir a través de indicadores simples como: viviendas inadecuadas, con hacinamiento crítico, con servicios inadecuados, con alta dependencia económica y con niños en edad escolar que no asisten

18 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza

a la escuela. La utilización de este estimador considera que si un hogar presenta una carencia básica se considera pobre y cuando presenta dos o más carencias es miseria. Los datos agregados por municipio y departamento se obtuvieron de la base poblacional pública del Departamento Nacional de Estadística (DANE), calculado a partir de las variables del censo de 2005 (69).

1.12.5 Porcentaje de población rural

Se calculó a partir de los datos de población por área rural en el año 2008 correspondiente a la población de la mitad del periodo de nacimiento de los niños estudiados con los datos agregados por departamento y municipio del DANE(68), ([ver ecuación \(2.5\)](#)).

$$\text{Porcentaje de población rural} = \frac{\text{Numero de personas que viven en el area rural a mitad del periodo}}{\text{Numero total de personas que viven en el departamento/municipio}} \quad (2.5)$$

1.12.6 Porcentaje de cobertura en salud:

Se utilizó la base abierta del ministerio de salud y protección social del porcentaje de Cobertura en salud calculada a partir del número de afiliados registrados en la BDUA en los regímenes contributivo y subsidiado a diciembre 31 de cada año, frente a la proyección de la población publicada por el DANE. Para efectos de este estudio, se tomó la cobertura en salud de 2008, correspondiente a la mitad del periodo de exposición de los niños(70).

2. Capítulo: Objetivos

2.1 Objetivo general:

Explorar la distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza

2.2 Objetivos específicos:

- Caracterizar la distribución espacial de las tasas de LAP y mortalidad según las variables de exposición perinatal de violencia y pobreza a nivel departamental y municipal durante el periodo de 2002 a 2013.
- Modelar las tasas de LAP y mortalidad en términos de la exposición a violencia y pobreza.

3. Capítulo: Metodología

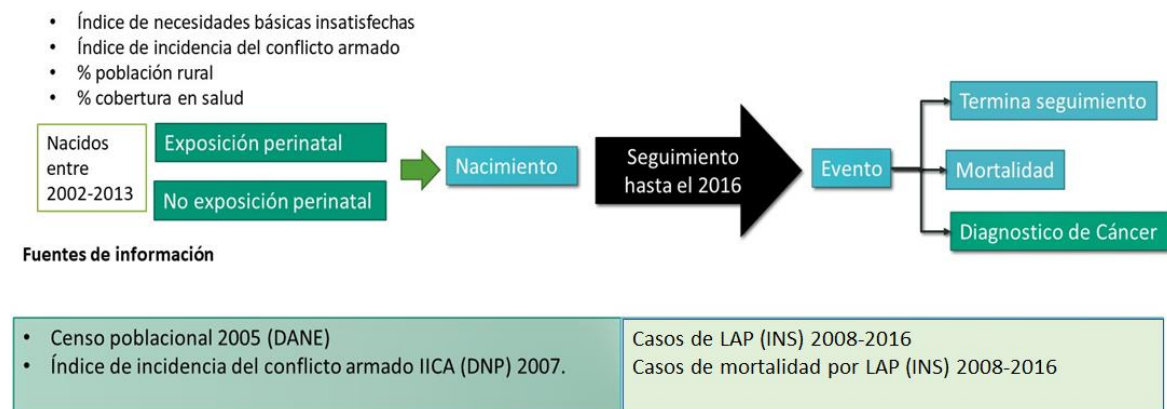
3.1 Diseño del estudio:

Estudio ecológico de tipo mapeo de enfermedad y detección de clúster de enfermedad (71), que buscó caracterizar a nivel departamental y municipal las tasas de incidencia y mortalidad por LAP en niños nacidos en el periodo de 2002 a 2013 según su exposición perinatal a violencia y pobreza. Los datos del fueron tomados del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA)(72), el Departamento Nacional de Planeación (DNP)(55) y el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE)(73).

3.2 Población:

Como se observa en la **figura 3-1**, la cohorte retrospectiva se conformó por todos los niños nacidos en 2002-2013. Se realizó una búsqueda de estos niños en la base de datos del SIVIGILA con diagnóstico y mortalidad por LAP notificados entre 2008 a 2016, y se agregaron en una base de datos poblacional según municipio y departamento de nacimiento.

Figura 3-1: Creación de cohorte retrospectiva para el análisis



3.3 Pregunta de investigación

- ¿La exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza generan autocorrelación espacial en niños nacidos en 2002-2013 con diagnóstico y mortalidad por leucemia aguda pediátrica a nivel departamental y municipal?

3.4 Hipótesis operativas:

- **Correlación espacial**

Ho: Las tasas de LAP y mortalidad por LAP se distribuyen de manera aleatoria en Colombia

Ha: Las tasas de LAP y mortalidad por LAP tienen autocorrelación espacial

- **Correlación espacial cruzada**

Diagnóstico de LAP

Ho: Hay independencia espacial entre el índice de incidencia del conflicto armado, las necesidades básicas insatisfechas, el porcentaje de población rural y la tasa de LAP.

Ha: Existe asociación entre el índice de incidencia del conflicto armado, las necesidades básicas insatisfechas el porcentaje de población rural y la tasa de LAP

Mortalidad por LAP

Ho: Hay independencia espacial entre el índice de incidencia del conflicto armado, las necesidades básicas insatisfechas, el ambiente rural y la cobertura en salud y la tasa de mortalidad LAP.

Ha: Existe asociación espacial entre el índice de incidencia del conflicto armado, las necesidades básicas insatisfechas, el ambiente rural y la cobertura en salud y de tasa de LAP.

3.5 Recolección de la información

- **Solicitud de bases de datos:** Se realizó la solicitud de la base de datos de notificación del SIVIGLA al INS a través del convenio institucional INS-Universidad Nacional(74).

Los datos del DANE y DNP fueron tomados de las bases publicadas en las páginas de internet de estas instituciones(55,73). (Ver apartado 1.12)

- **Creación de la base de datos:** Se obtuvieron variables poblacionales, y se agregaron de los casos de LAP, la población de niños nacidos en 2002-2013, el porcentaje de NBI, el IICA, el porcentaje de población rural y el porcentaje de cobertura en salud según departamento y municipio de Colombia. En total se crearon 2 bases de datos.
- **Procesamiento de los datos:** Los datos fueron procesados en el programa GeoDA(75) v 1.12.1.131, y RStudio(76) v 1.1.463, a través de los siguientes paquetes:
 - library(sp)
 - library(rgdal)
 - library(tripack)
 - require(maptools)
 - require(spdep)
 - library(lattice)
 - library(adespatial)
 - library(ade4)
 - library(classInt)
 - library(gstat)
 - library(ggplot2)
 - library(tidyverse)
 - library(dplyr)
 - library(extrafont)
 - library(rgeos)
 - library(MASS)
 - library(raster)
 - library(broom)
 - library(viridis)
 - library(gridExtra)
 - library(Cairo)
 - library(RSQLite)
 - library(car)
 - library(stringr)
 - library(magrittr)
 - library(sf)
 - library(MASS)
 - library(mgcv)
 - library(Rcmdr)
 - library(devtools)ins
 - tall_github("gregm
 - acfarlane/sppois")

Los mapas se realizaron con el programa Qgis v3.2(77). Se utilizó como base el libro *Applied Spatial Analysis with R*(61).

3.6 Plan de análisis

3.6.1 Variables de resultado:

- **Tasas de incidencia acumulada de LAP:** Relación entre la población que nació entre 2002 a 2013 y que fue reportada con diagnóstico de LAP durante el periodo de 2008-2016 y total de la población nacida entre 2002 y 2013 global, estratificada por sexo, departamento y municipio.

Tasa de incidencia global de LAP

$$= \frac{\text{Numero de niños con Dx de LAP nacidos entre 2002 y 2013}}{\text{Niños nacidos entre 2002 – 2013}} \times 100.000$$

- 24 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza
-

Tasa de incidencia de LAP en niñas

$$= \frac{\text{Numero de niñas con LAP nacidas entre 2002 y 2013}}{\text{Población de niñas nacidas entre 2002 y 2013}} \times 100.000$$

Tasa de incidencia de LAP en niños

$$= \frac{\text{Numero de niños con Dx de LAP nacidos entre 2002 y 2013}}{\text{Población de niños nacidos entre 2002 y 2013}} \times 100.000$$

- **Tasas de mortalidad por LAP:** Se calculo la tasa de mortalidad global y estratificada por sexo de LAP agregada para cada departamento y municipio.

Tasa de mortalidad global de LAP

$$= \frac{\text{Numero muertes por LAP nacidos entre 2002 y 2013}}{\text{Población nacidas entre 2002 y 2013}} \times 100.000$$

Tasa de mortalidad por LAP en niñas

$$= \frac{\text{Numero muertes por LAP en niñas nacidas entre 2002 y 2013}}{\text{Población de niñas nacidas entre 2002 y 2013}} \times 100.000$$

Tasa de mortalidad por LAP en niños

$$= \frac{\text{Numero muertes por LAP en niños nacidos entre 2002 y 2013}}{\text{Población de niños nacidos entre 2002 y 2013}} \times 100.000$$

- **Tasas letalidad:** Se calculo la tasa de letalidad global de LAP y su estratificación por sexo, para cada departamento y municipio.

Tasa de letalidad de LAP

$$= \frac{\text{Numero muertes por LAP en niños nacidos entre 2002 y 2013}}{\text{Población de con diagnostico de LAP nacidos entre 2002 y 2013}} \times 100$$

Tasa de letalidad de LAP en niñas

$$= \frac{\text{Numero muertes por LAP en niñas nacidas entre 2002 y 2013}}{\text{Población de niñas con diagnostico de LAP nacidas entre 2002 y 2013}} \times 100$$

Tasa de letalidad de LAP en niños

$$= \frac{\text{Numero muertes por LAP en niños nacidos entre 2002 y 2013}}{\text{Población de niños con diagnostico de LAP nacidos entre 2002 y 2013}} \times 100$$

3.5.1 Covariables:

- Índice de incidencia del conflicto Armado (ver 1.12)
- Porcentaje de Necesidades Básicas insatisfechas (ver 1.12)
- Porcentaje de población rural (ver 1.12)
- Porcentaje de cobertura en salud (ver 1.12)

3.5.2 Análisis Estadístico

- **Exploratorio:** Se reportaron las tasas de incidencia, mortalidad y letalidad por LAP en los departamentos y municipios en mapas univariados y bivariados según las covariables en estudio a través del cálculo de cuantiles. Se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión según la distribución de las variables de resultado y las covariables.
- **Matrices de vecindad:** Para realizar la búsqueda de clúster, se obtuvieron las matrices de vecindad. Se calcularon los valores propios espaciales de esta matriz y se optimizó para la tasa utilizada. La optimización fue realizada a través del método de minimización de la autocorrelación residual espacial. Las pruebas realizaron para comparaciones múltiples con la corrección de Sidak.
- **Cálculo del Índice de Moran Global:** Se realizó el cálculo del índice de Moran Global y el estadístico de prueba de permutación para el Índice de Moran, a través de 999 permutaciones normales aleatorias según el esquema de la matriz de vecindad seleccionada, para comparar el estadístico en relación con los valores simulados. Este índice permitió definir la presencia de clúster.
- **Mapas de clúster LISA:** Indicaron las correlaciones espaciales locales. Los colores rojo y azul indicaron correlación positiva o negativa respectivamente. Los colores rosado y azul claro indicaron correlaciones positivas o negativas respectivamente rodeadas por una correlación opuesta. Los colores grises no fueron significativos para autocorrelación espacial según la prueba de Montecarlo.

- **Cálculo del índice de Getis y Ord $G(d)$:** Se realizó el cálculo del índice global y se realizó la prueba de hipótesis de no correlación espacial. Los mapas muestran los resultados de G_i con $p < 0,05$.
- **Análisis bivariado:** Se realizó el cálculo del Índice de Moran Bivariado por cada una de las covariables estudiadas. Se considero significativo el p valor $< 0,05$ alcanzado a través de 999 permutaciones de la prueba de Montecarlo. La variable de porcentaje de cobertura en salud fue utilizada solo en la tasa de mortalidad, debido a que el acceso limitado a los servicios se ha asociado con la mortalidad mas no con la etiología de LAP.
- **Modelo espacial autorregresivo de Poisson:** Debido a que en el modelo de *Poisson* convencional se observó sobredispersión y se violaba el supuesto de independencia de los residuos, se utilizó la función sarpoisson del modelo autorregresivo espacial que implementa el estimador de información completa de máxima verosimilitud y la matriz de pesos espaciales, descrito la sección 1.11 para datos de conteo con distribución de *Poisson*.

3.7 Conducción del estudio

3.7.1 Sitio de investigación

Estudio realizado en la Universidad Nacional de Colombia con el apoyo de los datos del INS(65), DANE(73) y DNP(55).

3.7.2 Consideraciones éticas

Esta tesis de maestría se ajustó a la normatividad internacional (particularmente la declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas –CIOMS-) y a las normas establecidas en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, que lo clasifica como de **no riesgo**, al tratarse de fuentes secundarias anonimizadas. No requirió consentimiento informado.

Este trabajo fue evaluado y aprobado por el comité asesor de la maestría de epidemiología clínica, el comité de Ética y el consejo de la facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

3.7.3 Confidencialidad

Los datos extraídos de las diferentes bases de datos fueron agregados a nivel de departamento y municipio. Se eliminaron todas las fuentes de identificación individual. Se garantizó la confidencialidad por parte del grupo investigador, mediante la utilización de datos anonimizados.

3.7.4 Aseguramiento y control de la calidad

Los datos fueron depurados según las variables a evaluar. Se eliminaron datos duplicados. Se realizó la evaluación de la consistencia realizando análisis individuales los datos de manera aleatoria.

4. Capítulo: Resultados

4.1 Análisis descriptivo univariado

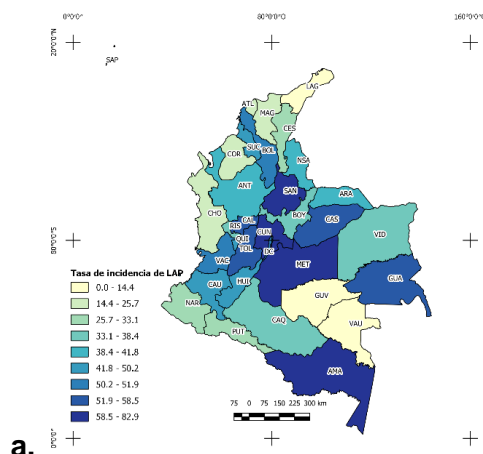
La base poblacional fue de 11,149,695 niños nacidos en 2002 y 2013. Se detectaron 4771 niños con diagnóstico de LAP nacidos entre 2002 y 2013. El 45,7% fueron del sexo femenino y el 12,3% falleció.

4.1.1 Tasa de incidencia de LAP por departamento

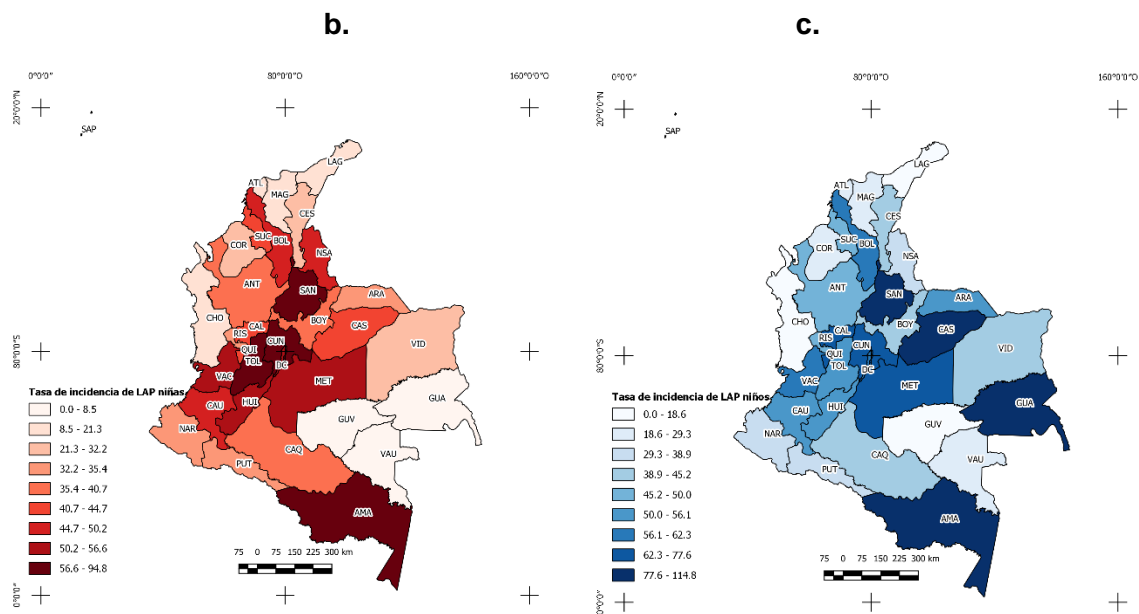
Para esta fase, se analizaron los 33 departamentos de Colombia. La tasa de incidencia global de LAP tuvo una media de 39,40 casos por 100.000 niños (DS=18,51), de 36,67 casos por cada 100.000 niñas (DS=21,24) y 48,44 casos por cada 100.000 niños (DS=24,25). En la **figura 4-1a** se observa que la mayor tasa de incidencia de LAP ocurrió en el departamento del Amazonas, Santander y Cundinamarca.

Los departamentos con mayores tasas en niñas fueron Amazonas, Santander y Tolima y en el caso de los niños fueron Guainía, Amazonas y Santander **Figura 4-1b-c**.

Figura 4-1: Tasa de LAP global **(a)**, en niñas **(b)** y niños **(c)** por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013



30 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza



En la **tabla 4-1** se observa que la tasa de incidencia global de LAP tuvo un índice de moran positivo significativo que sugiere autocorrelación global. El índice de G(d) fue de 3,30 ($p=0,02$) que indica la presencia de clúster.

Tabla 4-1: Estadísticos globales de autocorrelación y matriz de vecindad utilizada según el método de valores propios para las tasas de incidencia de LAP

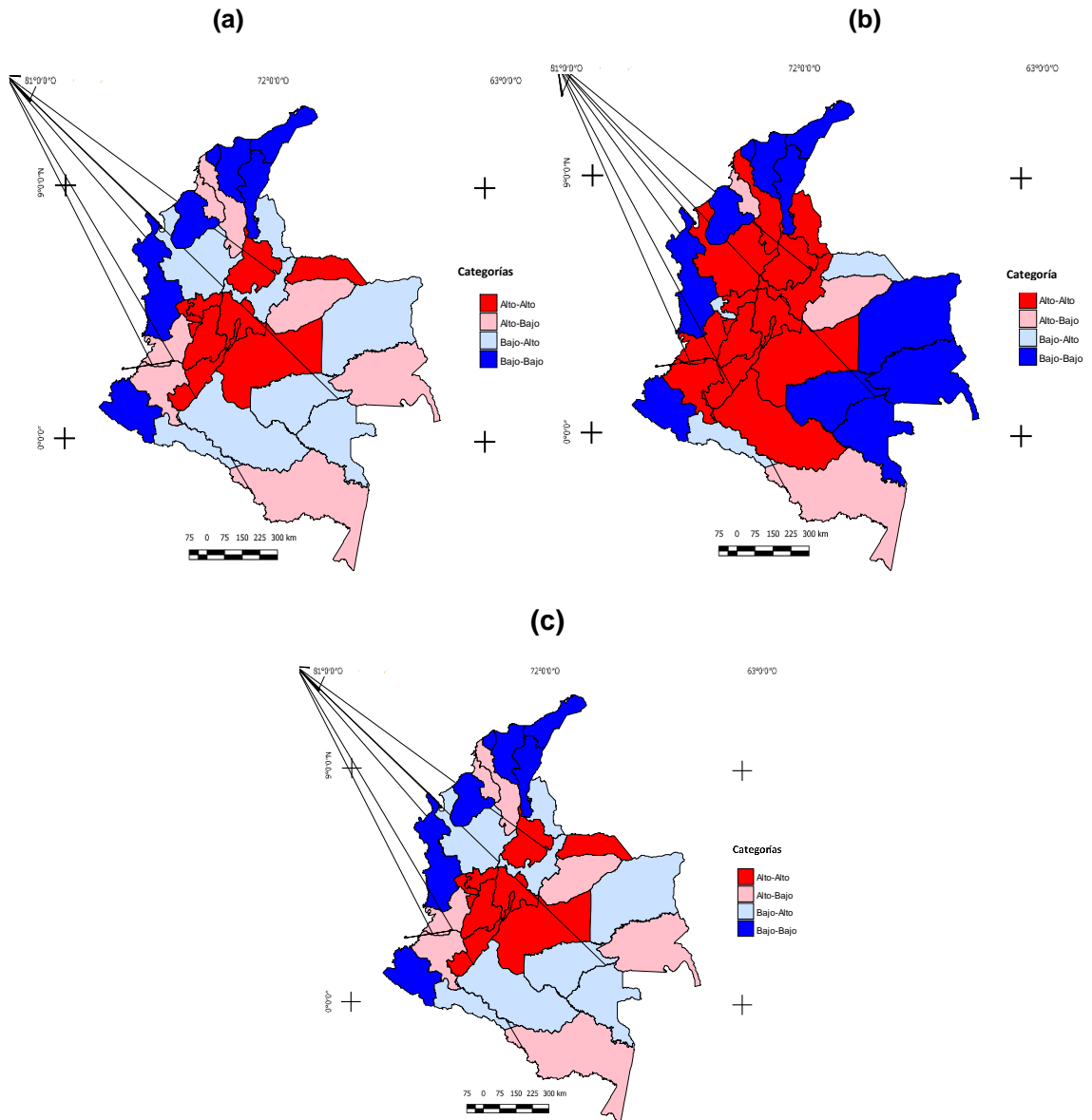
Variables estudiada	Matriz W	correlación	I	E(I)	var(I)	DS	p	Gi	p*
Tasa de incidencia global de LAP	Triangulación	+	0,19	-0,03	0,01	2,28	0,04	3,30	0,02
		-	0,19	-0,03	0,01	2,28	1,00		
Tasa de incidencia LAP en niñas	Esférico	+	0,21	-0,03	0,01	2,06	0,05	0,03	0,07
		-	0,21	-0,03	0,01	2,07	1,00		
Tasa de incidencia LAP en niños	Triangulación	+	0,16	-0,03	0,01	1,98	0,07	0,03	0,06
		-	0,16	-0,03	0,01	2,01	1,00		

I: Índice de Moran. *Gi:* Índice de Getis & Ord. *GE:* Valores esperados. *Var:* Varianza. *DS:* Desviación estándar

En la **figura 4-2a** se observa un clúster de correlación positiva según el índice de Moran local para la tasa de incidencia global en 12 departamentos, 5 departamentos tuvieron

fueron outliers Alto-Bajo. La tasa de incidencia de LAP en niñas tuvieron correlación positiva en 15 departamentos, 3 tuvieron correlación Alto-Bajo, figura 4-2b. En el caso de los niños, 10 departamentos fueron clúster, y 7 departamentos fueron *outliers* Alto-Bajo.

Figura 4-2: Índice de Moran Local para la tasa de incidencia de LAP global (a), niñas (b) y niños (c)

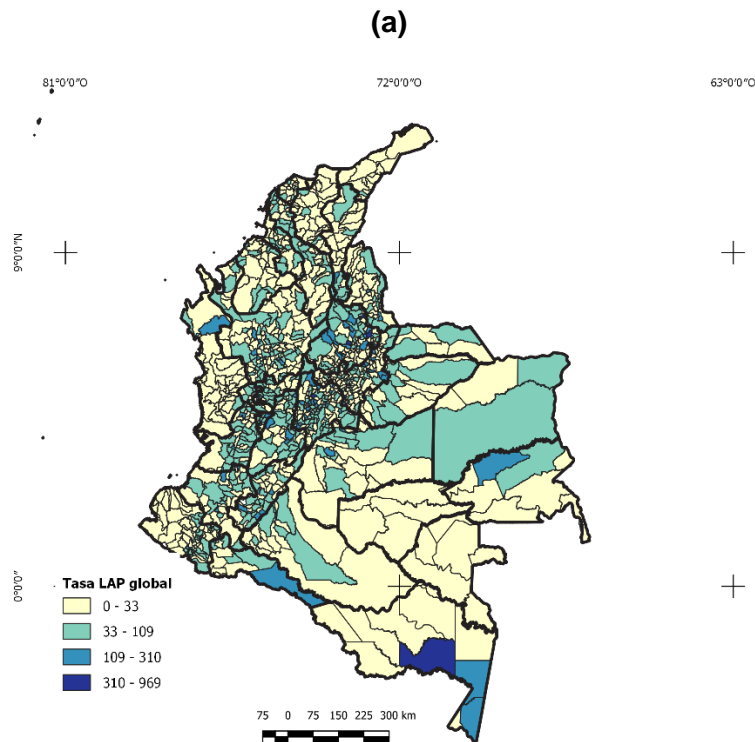


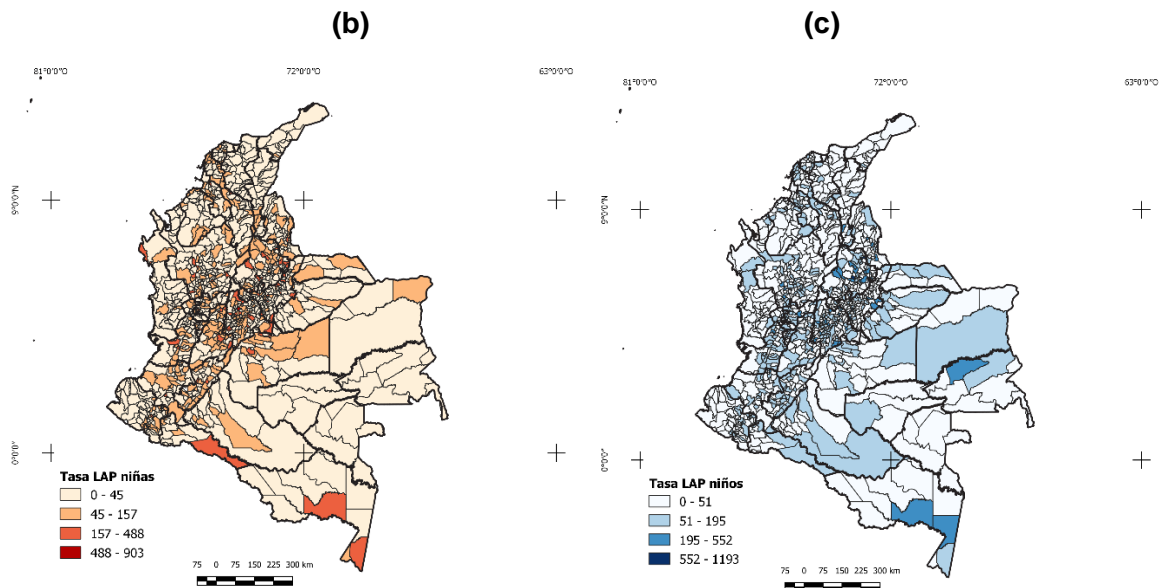
4.1.2 Tasa de incidencia de LAP por municipios

Para esta fase, se analizaron 1122 municipios de Colombia. La tasa de incidencia global de LAP tuvo una media de 39,4 casos por 100.000 niños nacidos entre 2002 y 2013 (DS=61,8). La tasa de incidencia de LAP en niñas tuvo una media de 38,81 casos por cada 100.000 niñas (DS=73,21). La tasa de incidencia en niños tuvo una media de 46,21 casos por cada 100.000 niños (DS=93,29). Se encontraron 484 municipios con tasas globales por encima de la media, 356 en niñas y 361 en niños, **Figura 4-3**.

La mayor tasa de incidencia de LAP ocurrió en los municipios Boyacá (Boyacá), Charta (Santander) y Hato (Santander). En niñas, los municipios con mayor tasa de incidencia en este grupo poblacional fueron Boyacá (Boyacá), Vergara (Cundinamarca) y El Guacamayo (Santander). En niños, los municipios con mayor incidencia fueron Boyacá (Boyacá), Jordán (Santander) y La Capilla (Boyacá).

Figura 4-3: Tasa de incidencia de LAP municipal global (a), en niñas (b) y niños (c) por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013





En la **tabla 4-2** se observa que la tasa de incidencia global de LAP por municipio tuvieron una *I* de Moran positiva significativa, que indica autocorrelación. El índice de *G(d)* para la tasa de LAP en niños indica una mayor concentración de casos en este grupo etario.

Tabla 4-2: Estadísticos globales de autocorrelación y matriz de vecindad utilizada según el método de valores propios para las tasas de incidencia municipales de LAP

Variables estudiada	Matriz W	correlación	<i>I</i>	<i>E(I)</i>	<i>var(I)</i>	<i>DS</i>	<i>p</i>	<i>Gi</i>	<i>p*</i>
Tasa de incidencia global de LAP	Reina	+	0,04	0,00	0,00	2,08	0,03	0,0009	0,27
		-	0,04	0,00	0,00	2,11	1,00		
Tasa de incidencia LAP en niñas	Relativa	+	0,03	0,00	0,00	1,44	0,07	0,0009	0,25
		-	0,03	0,00	0,00	1,44	0,99		
Tasa de incidencia LAP en niños	Distancia 4	+	0,04	0,00	0,00	1,82	0,03	0,0001	0,03
		-	0,04	0,00	0,00	1,91	1,00		

I: Índice de Moran. *Gi*: Índice de Getis & Ord. *GE*: Valores esperados. *Var*: Varianza. *DS*:

Desviación estándar

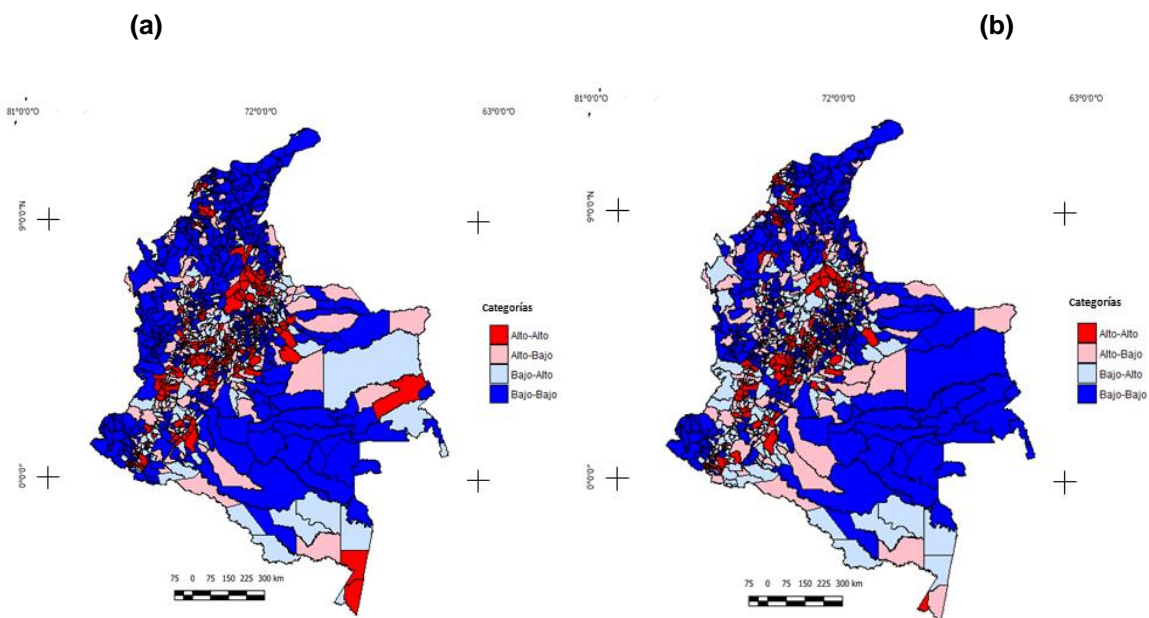
En la **figura 4-4a** se observa un clúster de correlación positiva según el índice de Moran local para la tasa de incidencia global en 200 municipios y 208 fueron *outliers* Alto-Bajo, 463 municipios tuvieron una correlación negativa y 249 municipios tienen una correlación *outlier* Bajo-Alto. Se observa concentración predominante en la zona andina. El índice *Gi* muestran una concentración más alta de lo esperado en 65 municipios.

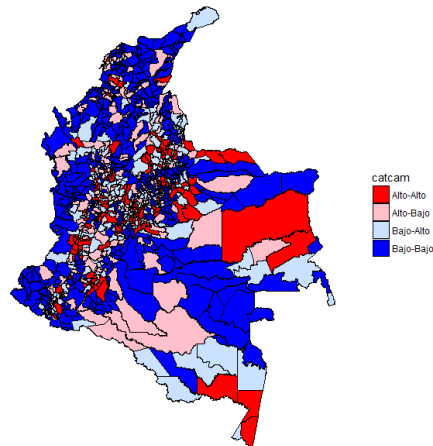
34 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza

En la **figura 4-4b** se observa que según el LISA hubo autocorrelación positiva en 166 municipios para la tasa de LAP municipal en niñas. Se identificaron 190 *outliers* Alto-Bajo, correlación negativa en 489 municipios y *outliers* Bajo-Alto en 282 municipios. La concentración de casos se observa mejor en la zona andina. Según el índice Gi, 52 municipios tuvieron más casos de los esperados y 383 tuvieron menores casos de los esperados.

En la **figura 4-4c**, se encontraron 145 los municipios con correlación Alto-Alto, para la tasa de incidencia de LAP en niños. Hubo *outliers* Alto-Bajo en 182 municipios, 456 con correlación negativa y 217 municipios *outliers* Bajo-Alto. Según el Gi, 51 municipios tuvieron un número de casos mayor al esperado. Llama la atención la concentración en la Orinoquia y amazonia

Figura 4-4: Índice de Moran Local para la tasa de incidencia de LAP municipal global **(a)**, niñas **(b)** y niños **(c)**



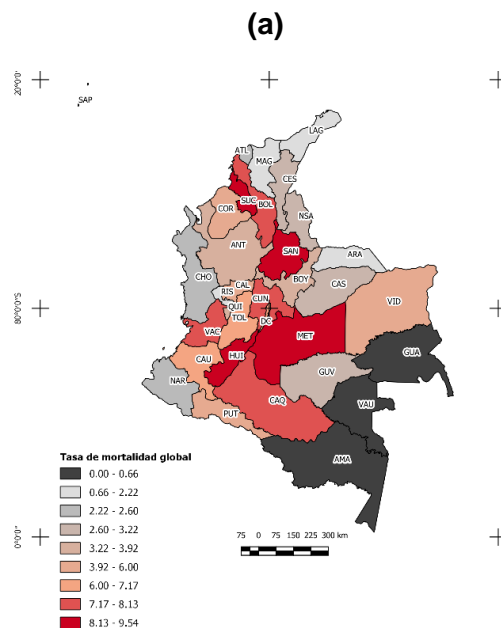


(c)

4.1.3 Tasa de mortalidad por LAP por departamento

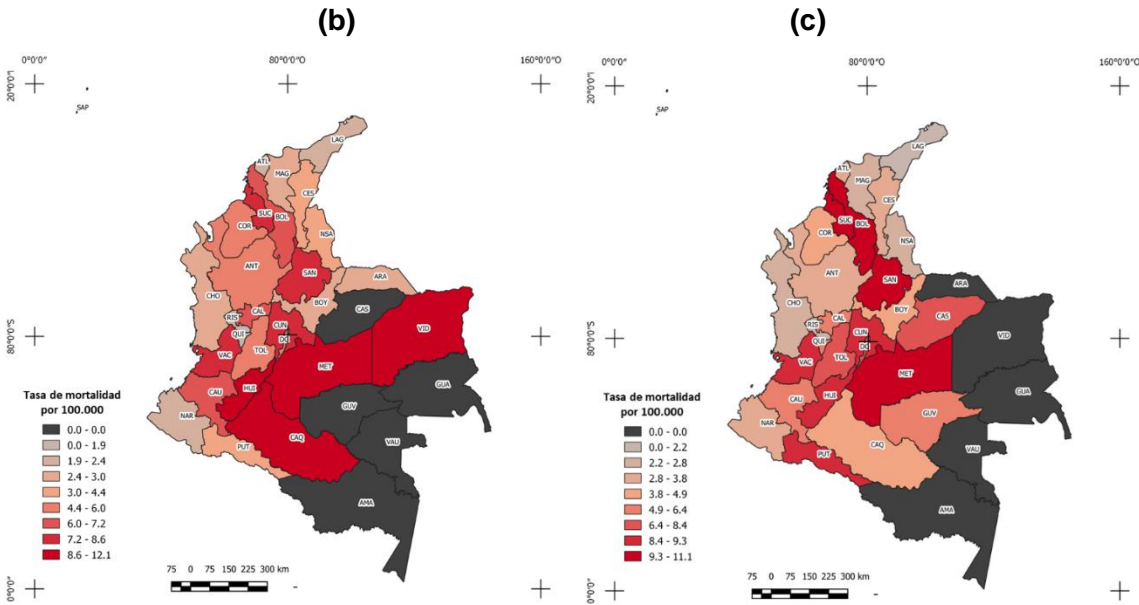
La tasa de mortalidad por LAP global tuvo una media de 4,23 casos por 100.000 (DS=2,88), en niñas fue de 4,34 casos por cada 100.000 (DS=4,34) y en niños de 4,81 muertes por cada 100.000 (DS= 3,51). Los departamentos con mayor tasa de mortalidad global fueron Huila, Meta y Santander, en el caso de las niñas fueron Huila, Caquetá y Meta, y en el caso de los niños Santander, Sucre y Bolívar, **figura 4-5**.

Figura 4-5: Tasa de mortalidad por LAP global (a), en niñas (b) y niños (c) por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013



(a)

36 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza



En la **tabla 4-3** se observa que la todas las tasas de mortalidad tuvieron un Índice de Moran e índice GI positivo significativo que sugiere clúster.

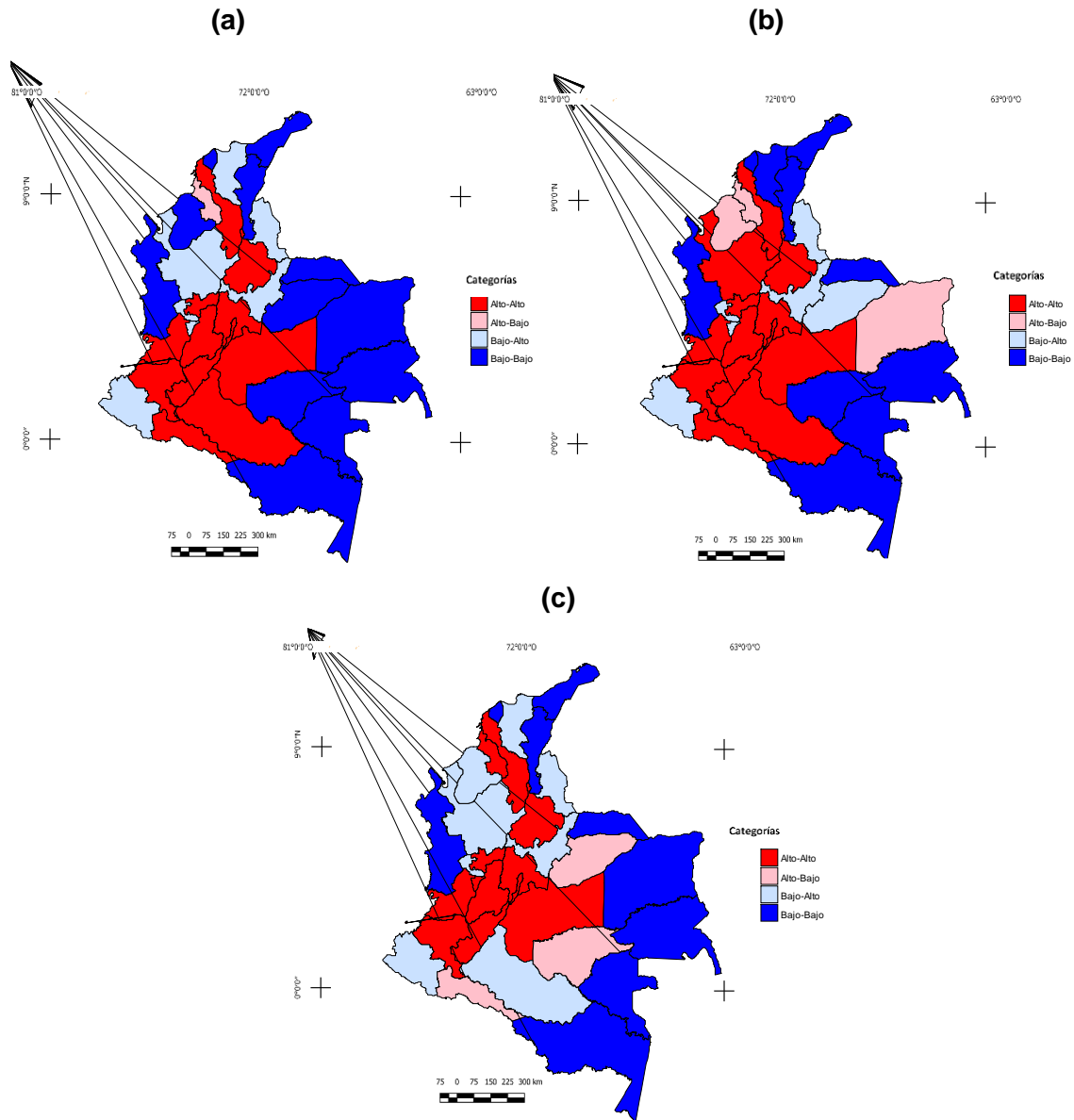
Tabla 4-3: Estadísticos globales de autocorrelación y matriz de vecindad utilizada según el método de valores propios para las tasas de mortalidad por LAP

Variables estudiada	Matriz W	correlación	I	E(I)	var(I)	DS	p	G(d)	p*
Tasa de mortalidad global por LAP	Triangulación	+	0,36	-0,03	0,01	3,84	0,00	0,04	0,00
		-	0,36	-0,03	0,01	3,91	1,00		
Tasa de mortalidad por LAP en niñas	Triangulación	+	0,21	-0,03	0,01	2,5	0,02	0,04	0,00
		-	0,21	-0,03	0,01	2,48	1,00		
Tasa de mortalidad por LAP en niños	Triangulación	+	0,3	-0,03	0,01	3,33	0,00	0,04	0,00
		-	0,3	-0,03	0,01	3,35	1,00		

I: Índice de Moran. Gi: Índice de Getis & Ord. GE: Valores esperados. Var: Varianza. DS: Desviación estándar

Según el índice de Moral Local ilustrado en la **figura 4-6**, se observan 12 departamentos clúster y un *outlier* Alto-Bajo (Sucre) según la tasa de mortalidad Global. En el caso de la tasa de mortalidad en niñas se encontró clúster en 13 departamentos y 1 *outlier* Alto-Bajo (Vichada) y en los niños hubo 12 departamentos clúster y 3 *outliers* Alto-Bajo.

Figura 4-6: Índice de Moran Local para la tasa de mortalidad de LAP global **(a)**, niñas **(b)** y niños **(c)**



4.1.4 Tasa de mortalidad global por LAP municipal

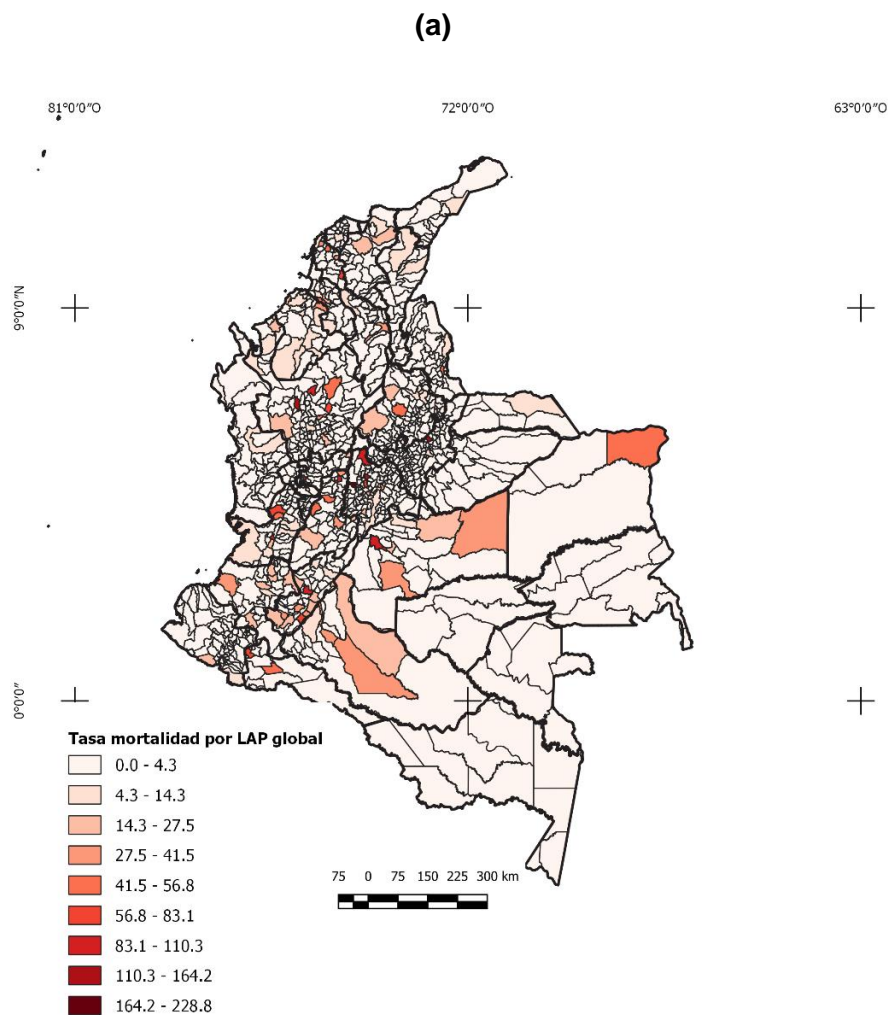
La tasa de mortalidad por LAP global tuvo una media de 4,01 casos por 100.000 (DS=13,28); 3,87 casos por cada 100.000 (DS=16,55) niñas y 4,67 casos por cada 100.000 niños (DS= 23,17). En la **figura 4-7a** se observa que los municipios con mayor tasa de mortalidad global fueron Cepita (Santander), Tópaga (Boyacá) y Guayabetal (Cundinamarca). No se reportaron muertes en el 80,65% de los municipios.

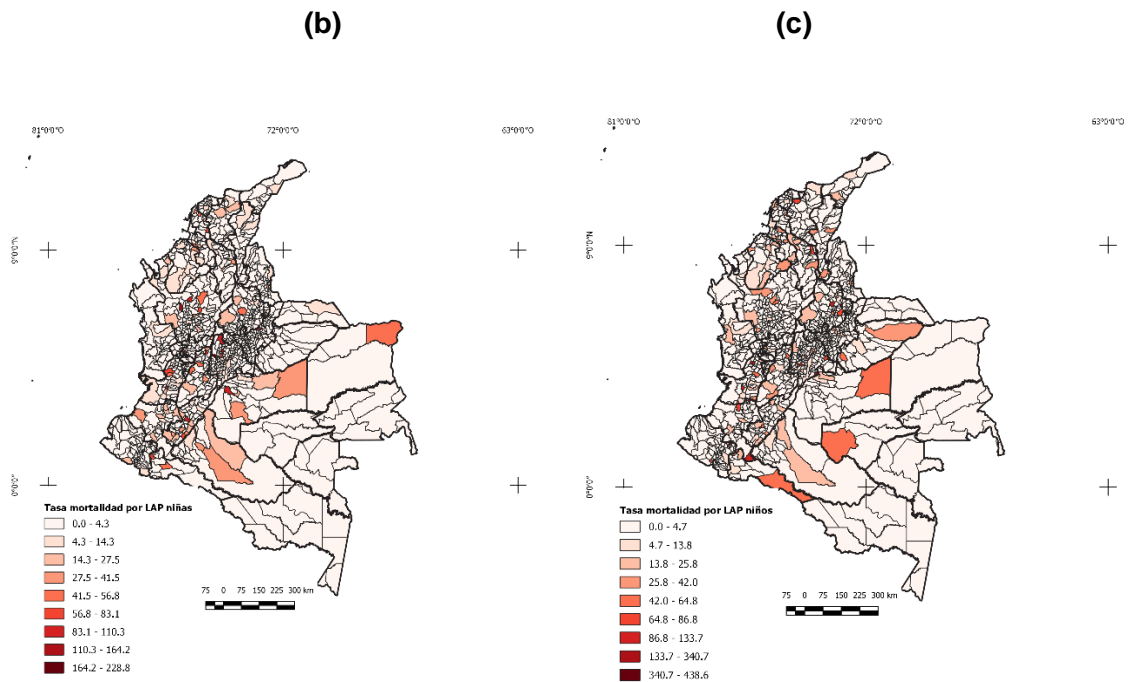
38 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza

En la **figura 4-7b** se observó que los municipios con mayor mortalidad femenina fueron Chaguaní (Cundinamarca), Chiritáque (Boyacá) y Florencia (Cauca). No se reportaron casos de muertes en niñas en el 88,23% de los municipios.

En la **figura 4-7c** se encontró que los municipios con mayores tasas de mortalidad fueron Cepita (Santander), Boyacá (Boyacá) y Tópaga. No se reportaron casos en el 87,96% de los municipios.

Figura 4-7: Tasa de mortalidad de LAP municipal global **(a)**, niñas **(b)** y niños **(c)** por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013





En la **tabla 4-4** se observa que la tasas de mortalidad se distribuyeron de manera aleatoria según la I de Moran Global. El índice de G(d) no muestra concentración de casos.

Tabla 4-4: Estadísticos globales de autocorrelación y matriz de vecindad utilizada según el método de valores propios para las tasas de mortalidad municipales por LAP

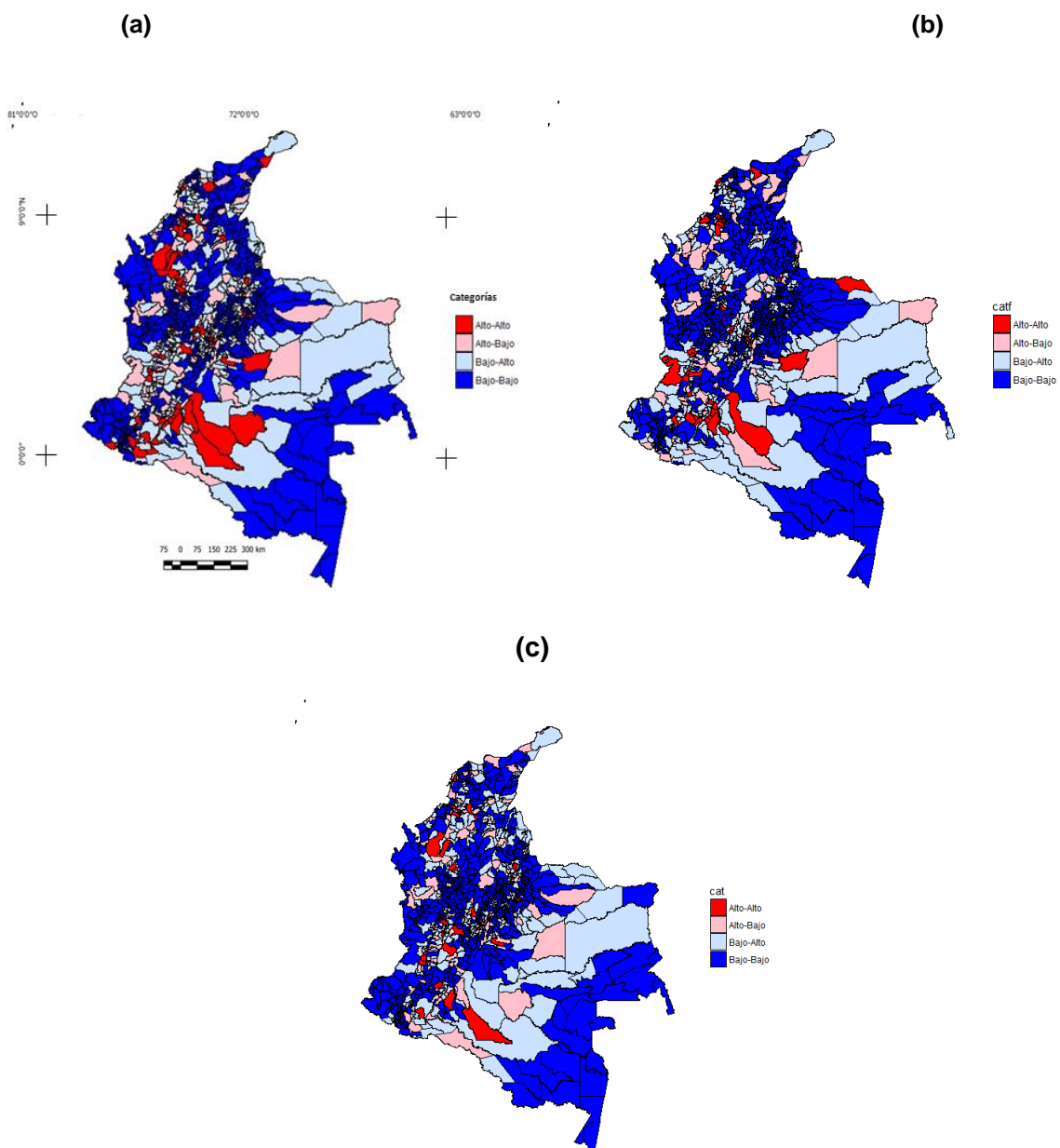
Variables estudiada	Matriz W	correlación	I	E(I)	var(I)	DS	p	Gi	p*
Tasa de mortalidad global de LAP	Gabriel	+	-0,02	0,00	0,00	-1,21	0,99	0,0007	0,69
		-	-0,02	0,00	0,00	-1,20	0,15		
Tasa de mortalidad LAP en niñas	Reina	+	0,01	0,00	0,00	0,61	0,42	9,33e-4	0,44
		-	0,01	0,00	0,00	0,60	0,94		
Tasa de mortalidad LAP en niños	Gabriel	+	-0,02	0,00	0,00	-1,13	1,00	5,84e-4	0,70
		-	-0,02	0,00	0,00	-1,16	0,06		

I: Índice de Moran. Gi: Índice de Getis & Ord. GE: Valores esperados. Var: Varianza. DS: Desviación estándar

En la **figura 4-8a**, se observa por LISA, una correlación positiva en 80 municipios, *outliers* Alto-Bajo en 102, 512 correlación negativa y 306 *outliers* Bajo-Alto. Según el Gi, 54 municipios tuvieron mayores tasas de mortalidad global a las esperadas. Se encontraron 44 municipios con autocorrelación positiva para mortalidad en niñas, 72 *outliers* Alto-Bajo, 610 con correlación negativa y 274 *outliers* Bajo-Alto, **figura 4-8b**. El índice Gi mostro 59

municipios con tasas más elevadas a las observadas. En el caso de la tasa de mortalidad en niños, la I de Moran local encontró 35 clúster, 85 *outliers* Alto-Bajo, 598 municipios con correlación negativa y 282 *outliers* Bajo-Alto, **figura 4-8c**. El Gi mostro 45 municipios con tasas mayores a las esperadas.

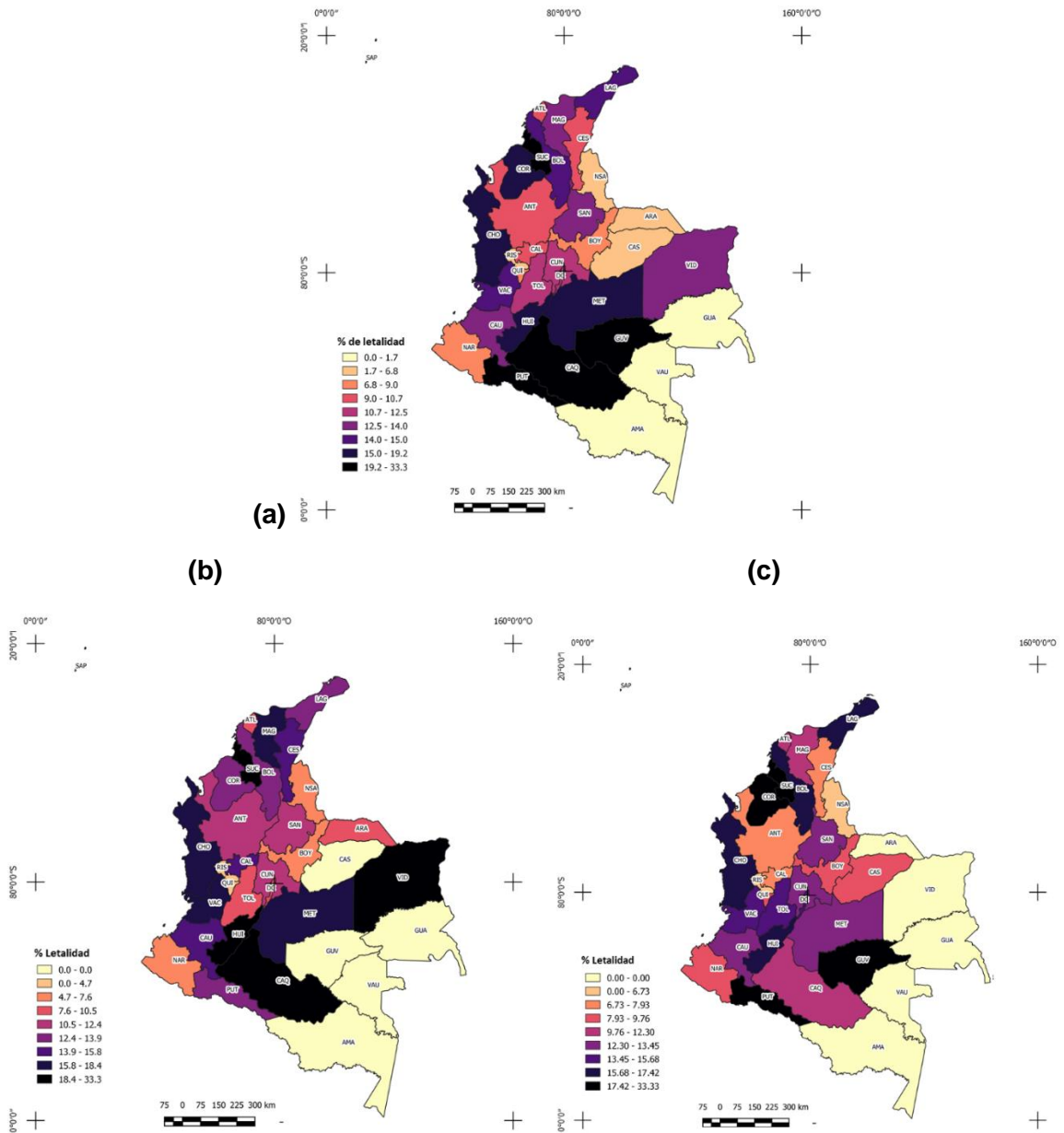
Figura 4-8: Índice de Moran Local para la tasa de mortalidad por LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c)



4.1.5 Tasa de letalidad por departamentos

El promedio de letalidad fue de 11,33 casos de muerte por cada 100 niños con LAP (DS=7,12). En las niñas la letalidad promedio fue de 11,11 casos por cada 100 (DS=8,12) y de 10,89% (DS=7,76%) en los niños. En la **figura 4.9a** se observa que la letalidad global fue más elevada en los departamentos del Guaviare, Sucre y Caquetá. En niñas fue mayor en Vichada, Caquetá y Huila **figura 4.9b** y en niños Guaviare, Putumayo y Sucre, **figura 4.9c**.

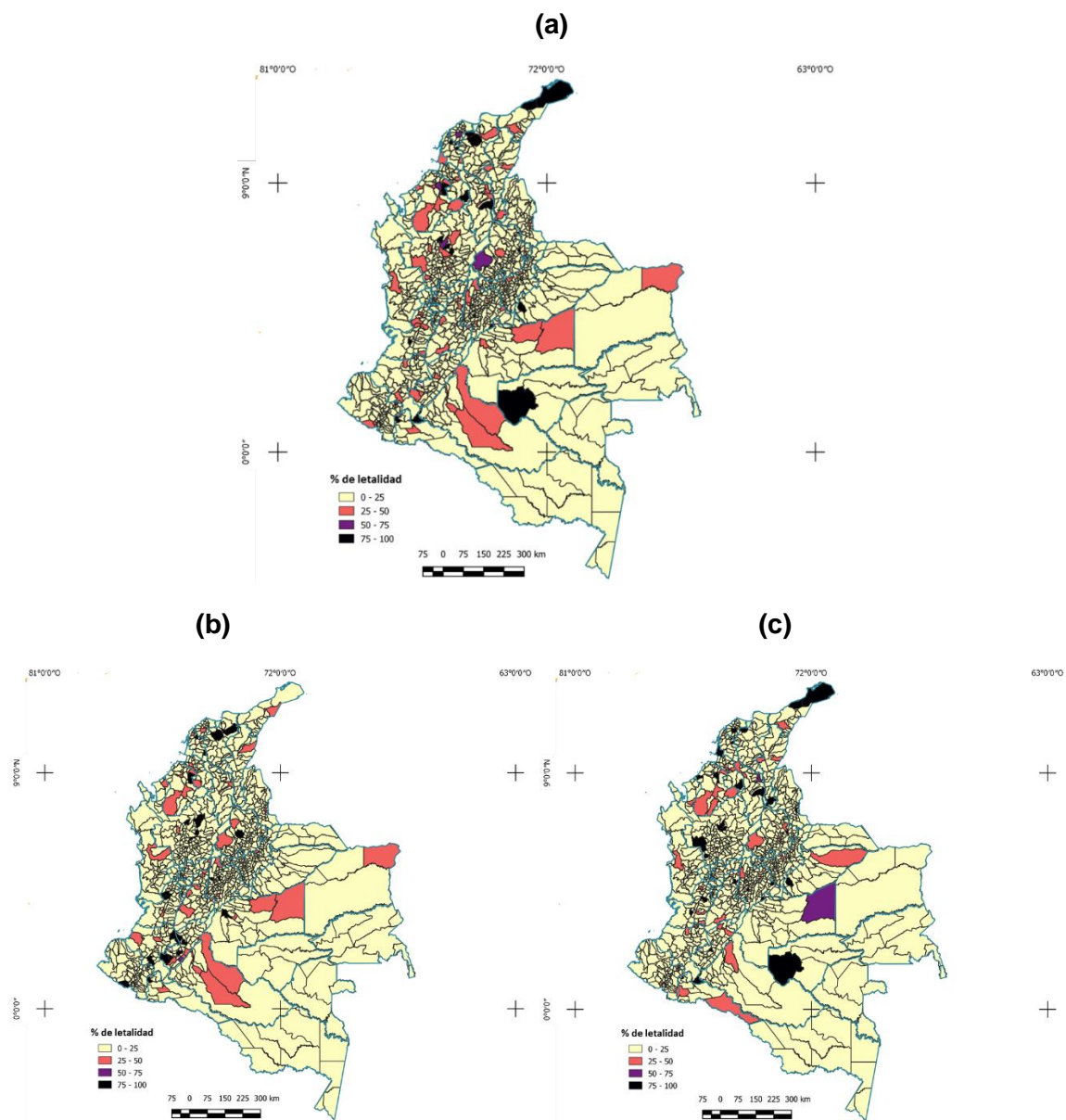
Figura 4-9: Letalidad por LAP global (a), niñas (b) y niños (c)



4.1.6 Tasa de letalidad por municipios

El promedio de letalidad fue de 6,25 casos de muerte por cada 100 niños con LAP (DS=18,06). En las niñas la letalidad promedio fue de 4,82 casos por cada 100 (DS=17,10) y de 5,21% (DS=18,31) en los niños. En la **figura 4-10a** se observa que la letalidad global fue más elevada en 207 municipios. En niñas fue mayor 131 municipios **figura 4-10b** y 132 niños, **figura 4-10c**.

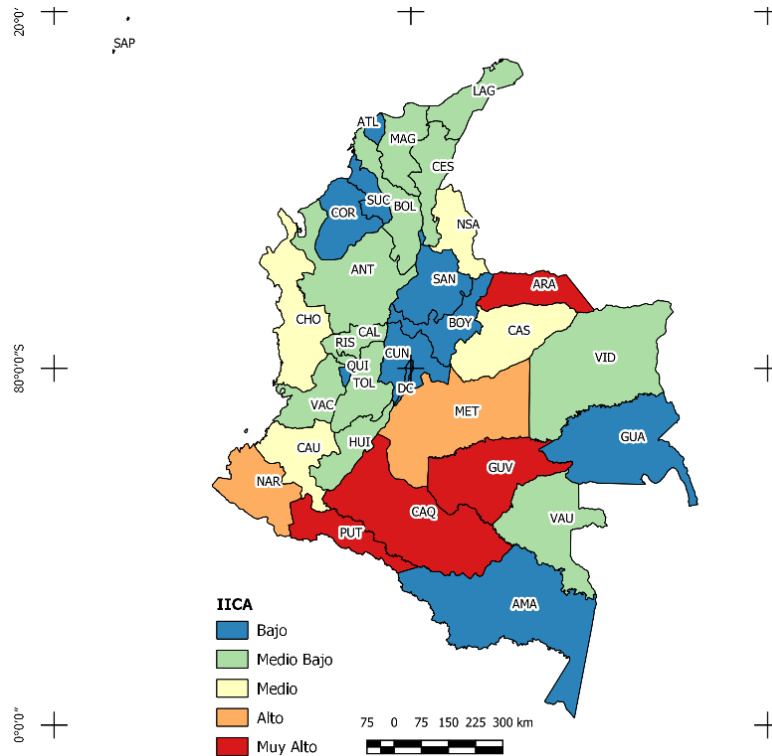
Figura 4-10: Letalidad por LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c)



4.2 Descripción de las covariables por departamentos

En la figura 17 se observa que IICA e medio fue de 0,18 (SD:0,16). Los departamentos con índice muy alto fueron Arauca, Guaviare, Putumayo y Caquetá; y alto Meta y Nariño **figura 4-11**.

Figura 4-11: Índice de incidencia del conflicto armado por departamentos 2002-2013

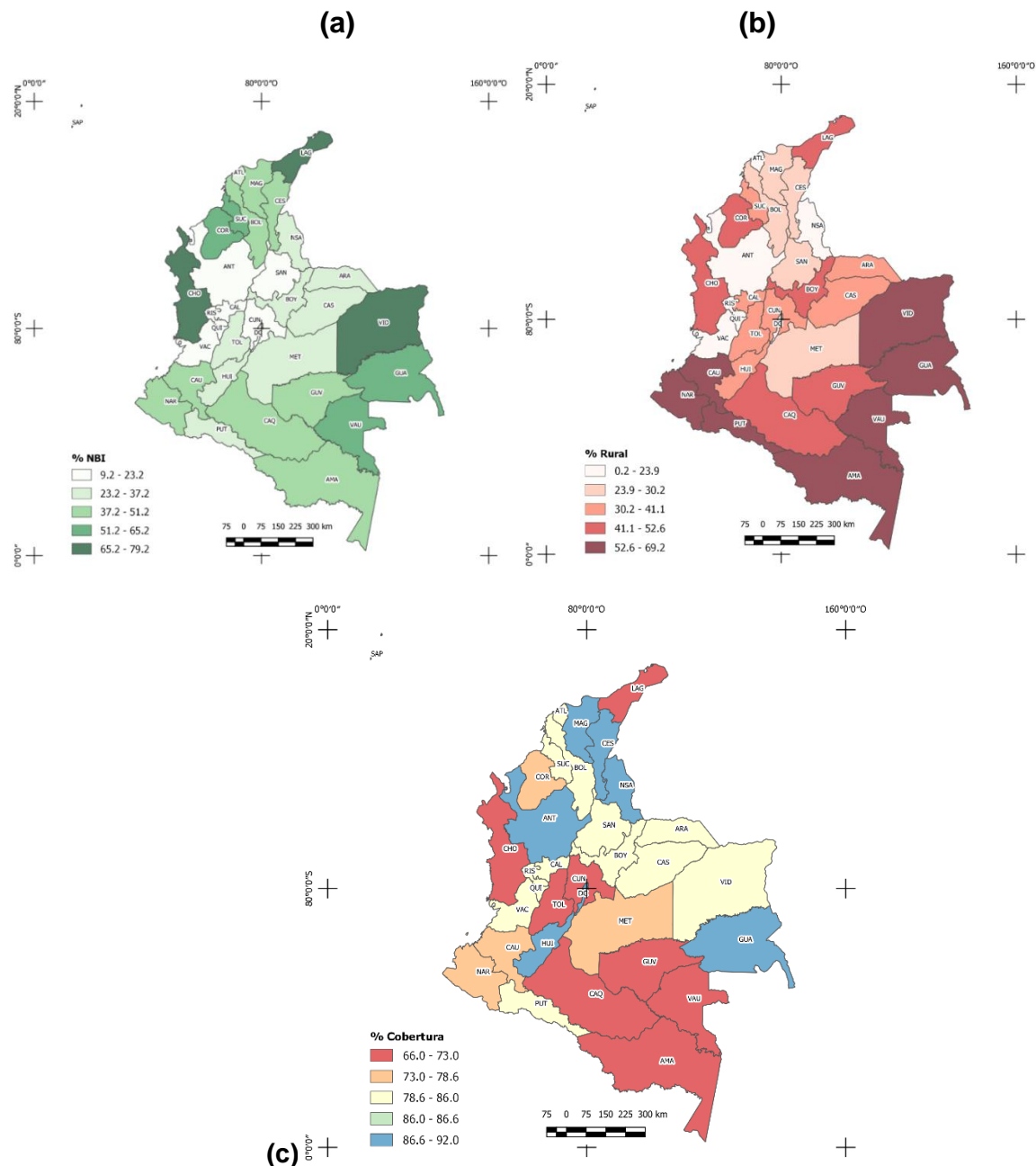


En la **figura 4.12a** se observa que el porcentaje medio de NBI fue de 38,19% (DS=16,9). Los departamentos con mayor porcentaje lo obtuvieron Chocó, Vichada y La Guajira (65,23%).

En la **figura 4.12b** se observa que la media del porcentaje de población rural fue de 36,95% (DS:17,32). Los departamentos con mayor proporción de población rural fueron Guainía, Vaupés y Amazonas. La media de la proporción de cobertura en salud fue de 80,33% (SD: 7,57). Los menores porcentajes de cobertura en salud para el año 2008 se encontraron en los departamentos de Caquetá, Guaviare y Vaupés, **figura 4.12c**.

44 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza

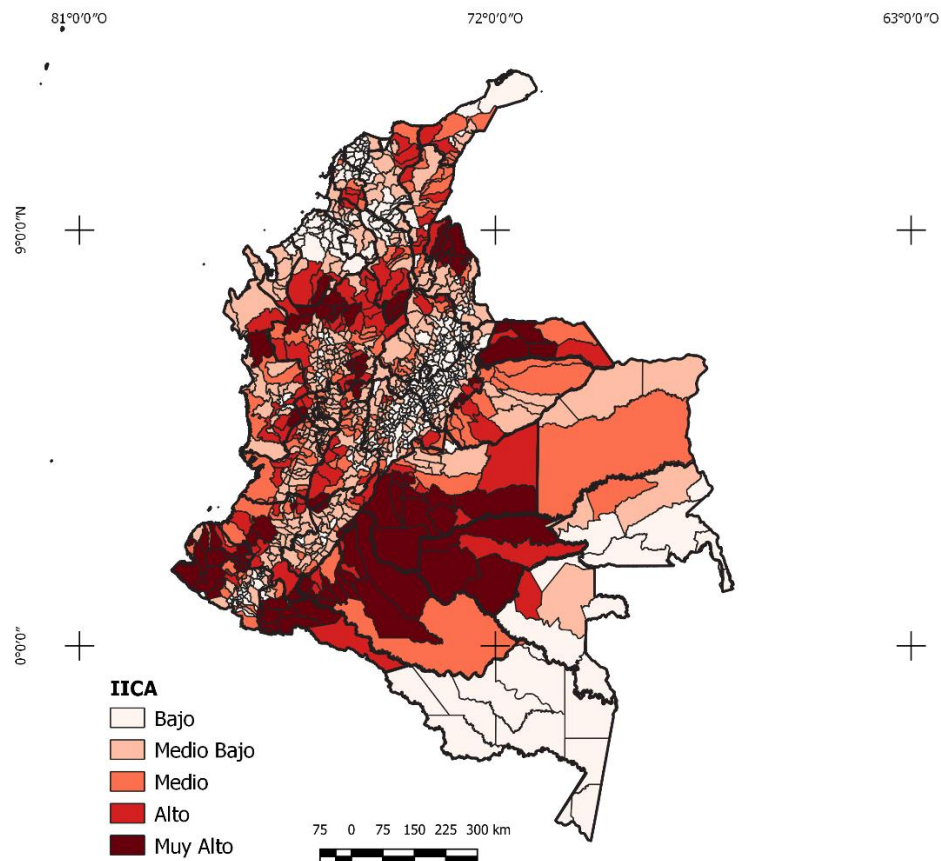
Figura 4-12: Porcentaje de NBI (a) censo 2005, área rural (b) y cobertura en salud por departamentos 2008 (c)



4.3 Descripción de las covariables por municipios

El IICA tuvo una mediana de 0,010 (RIC=0,017). Se encontraron 187 municipios con IICA Alto y Muy Alto, ubicados predominantemente en Antioquia, Caquetá y Meta. **figura 4-13.**

Figura 4-13: Índice de incidencia del conflicto armado por municipios 2002-2013



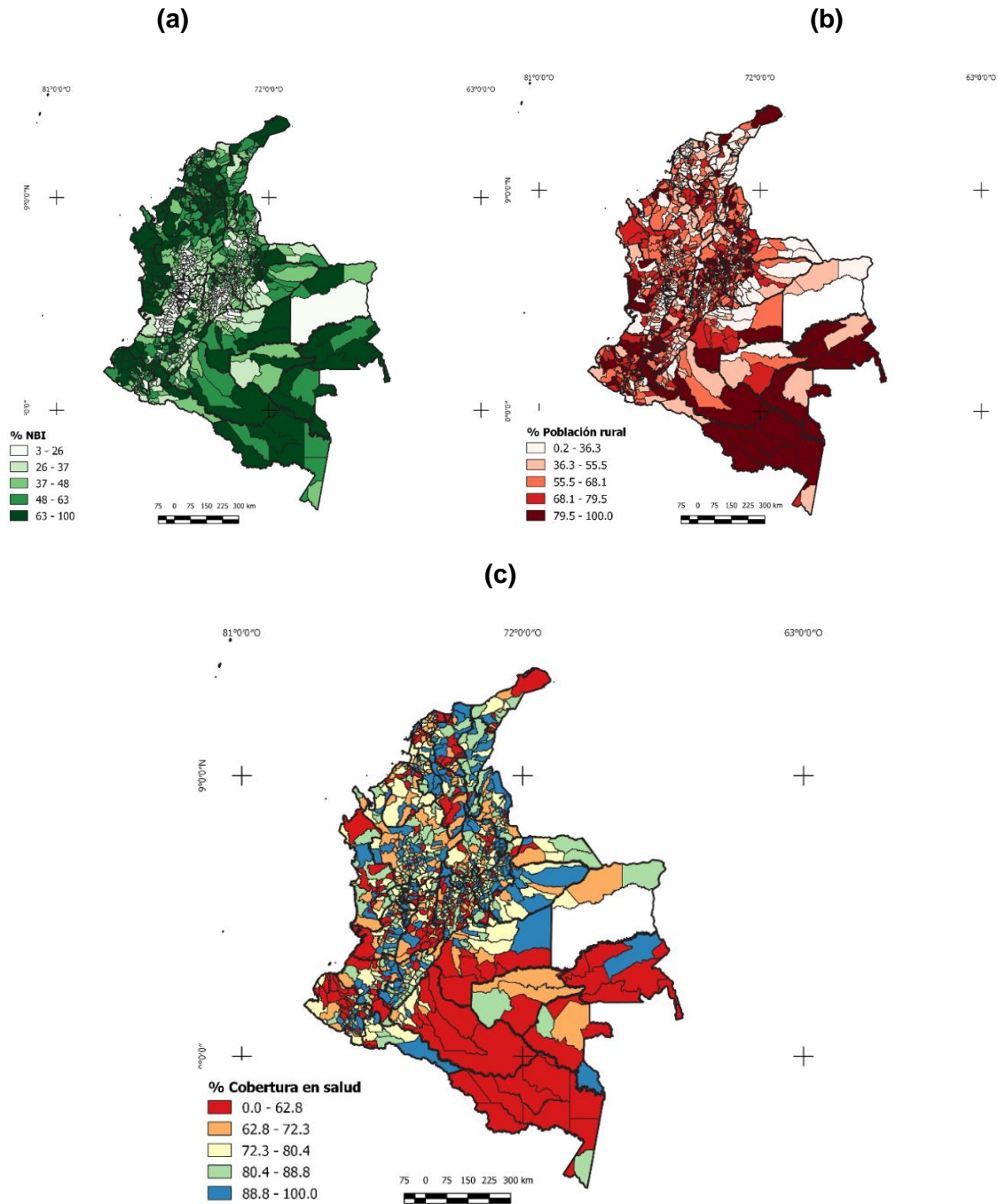
La media del porcentaje de necesidades básicas insatisfechas fue de 45,35 (SD:21,16). El 16% de los municipios se encontró en el último quintil de pobreza. El 19,78% se ubicó en el cuarto quintil de pobreza, **figura 4-14a.**

El porcentaje de población rural tuvo una media de 58,13% (SD: 24,30). El 28,96% (325 municipios) tienen más del 75% de población en área rural **figura 4-14b.**

La media del porcentaje de cobertura en salud fue de 74,21% (SD:18,12). El 18,18% (204 municipios) tuvo un porcentaje de cobertura menor de 62%, de los cuales 24 no tuvieron dato registrado, **figura 4-14c.**

46 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza

Figura 4-14: Porcentaje de NBI (a) censo 2005, área rural (b) y cobertura en salud por municipios 2008 (c)



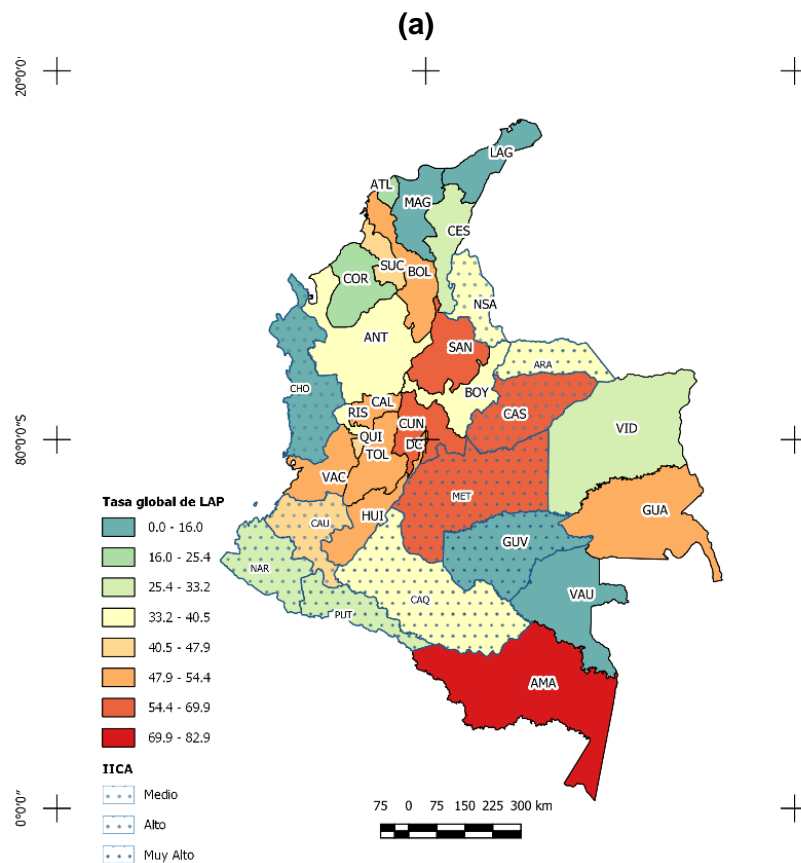
4.4 Análisis espacial bivariado

4.4.1 Tasa de incidencia de LAP e IICA

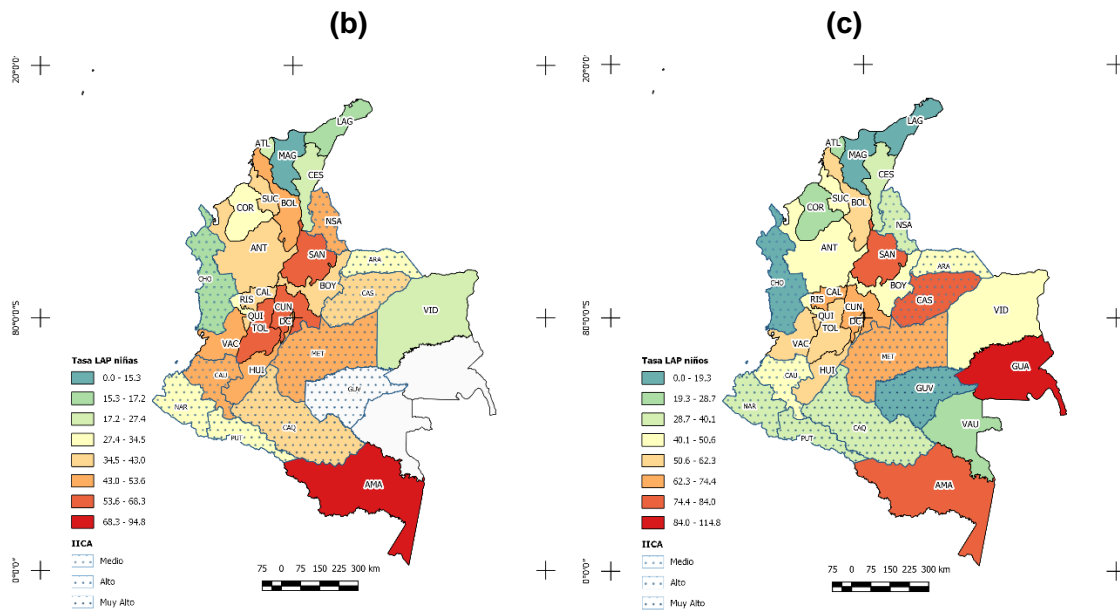
En la **figura 4-15a** se observa que 5 departamentos tuvieron un IICA Medio-Alto y tasas de incidencia por LAP global mayores de la media nacional: Cauca, Meta, Norte de Santander, Tolima y Casanare. En el caso de las niñas, los departamentos con Tasas por encima de la media e IICA Medio a Muy Alto fueron los anteriores incluyendo Caquetá, **figura 4-15b**.

En el caso de los niños, los departamentos con estas características fueron: Cauca, Meta, Tolima, Arauca y Casanare, **figura 4.15c**.

Figura 4-15: Tasas de incidencia de LAP global **(a)**, en niñas **(b)** y niños **(c)** según el IICA por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013



48 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza



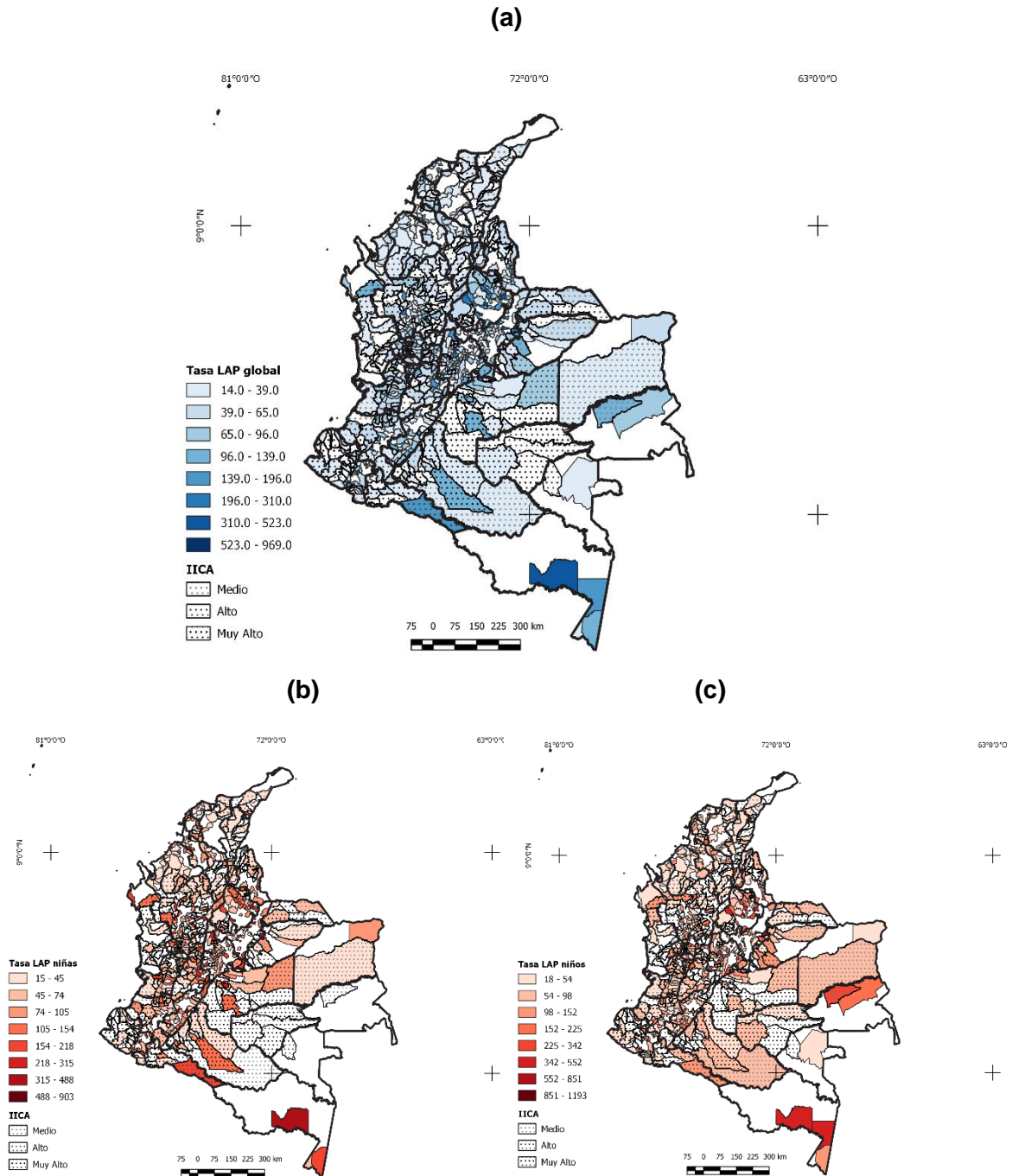
En la **tabla 4-5** se observa que el índice de global de Moran fue positivo para todas las tasas según el IICA, pero no fueron estadísticamente significativas, lo que indica aleatoriedad espacial. El índice LISA muestra clúster en 10 departamentos, siendo significativo para Amazonas y Casanare. Tolima fue un *outlier* Alto-Bajo. En el Caso de la tasa en niñas, tuvo correlación positiva en 9 departamentos y en niños en 7 departamentos.

Tabla 4-5: I de Moran Global y Clúster LISA de las tasas de incidencia de LAP global, niñas y niños según el IICA

	Tasas de incidencia de LAP según el IICA					
	Global	p	Niñas	p	Niños	p
I de Moran Global	0,11	0,07	0,1	0,12	0,1	0,09
LISA	Amazonas		Amazonas		Amazonas	
Alto-Alto	Casanare		Casanare		Casanare	
	Cauca		Cauca		Cauca	
	Guainía		Caquetá		Guainía	
	Huila		Huila		Huila	
	Meta		Meta		Meta	
	Norte de Santander		Norte de Santander			
	Santander		<i>Santa Fe de Bogotá</i>		Santander	
	Tolima*		<i>Boyacá</i>		Tolima*	

Se encontraron 130 municipios con tasas de LAP global por encima de la media y clasificación con IICA Medio-Alto-Muy Alto. En el caso de las tasas de LAP en niñas fueron 98 municipios y en el caso de los niños 99 municipios, **figura 4-16**.

Figura 4-16: Tasas de incidencia de LAP municipal global **(a)**, en niñas **(b)** y niños **(c)** según el IICA por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013



50 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza

La I de Moran fue de -0,069 ($p=0,001$) que sugiere correlación espacial negativa. El índice LISA encontró 28 municipios fueron centro de clúster con correlación positiva. De acuerdo con las zonas de conflicto armado clasificadas según el IICA del departamento nacional de planeación, se encuentra que estos municipios se ubican en zonas con muy Alto y Alto ICCA, **tabla 4-6**.

Tabla 4-6: Municipios identificados según las zonas de IICA muy alto-Alto y tasa de LAP global mayores a 4 casos por 100.000 niños

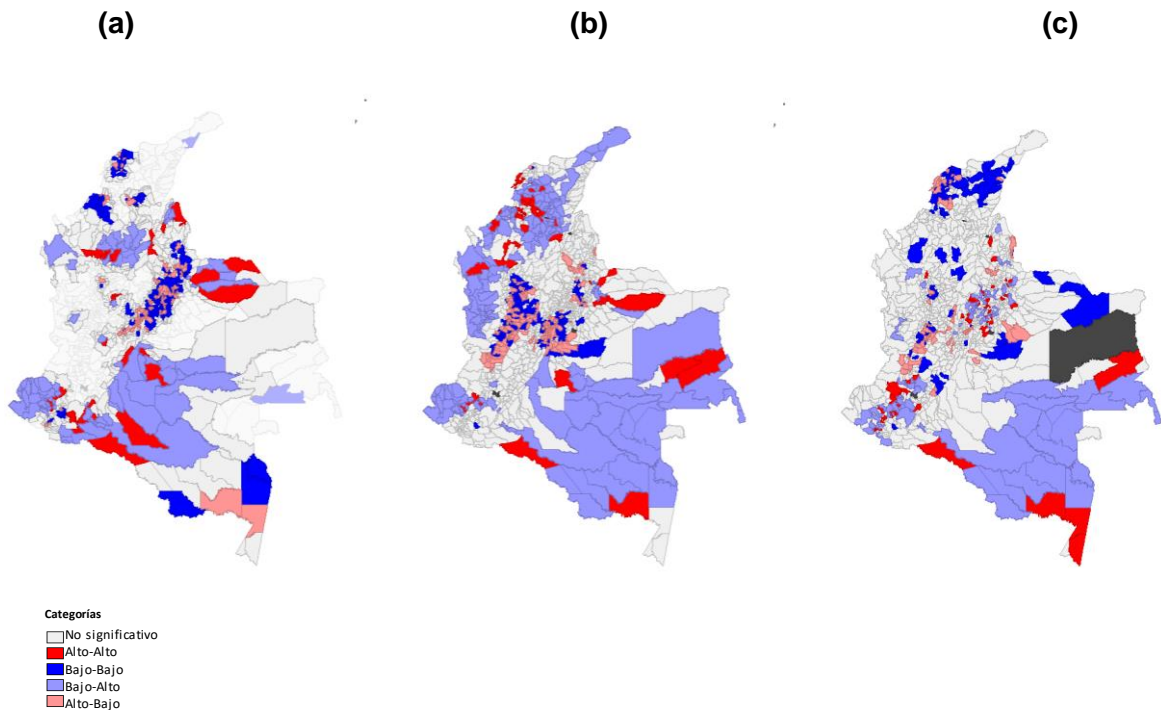
Zona IICA Muy Alto-Alto	Municipio/ Departamento
Catatumbo y sur del Cesar.	Tibú (Norte de Santander) Ocaña (Norte de Santander)
Arauca.	Arauca (Arauca) Tame (Arauca) Paz de Ariporo (Casanare)
Sur de Bolívar.	Puerto Wilches (Santander)
Bajo Cauca antioqueño y Nudo de Paramillo.	Ituango (Antioquia) Valdivia (Antioquia) Briceño (Antioquia) Anorí (Antioquia) Campamento (Antioquia)
Oriente antioqueño.	Argelia (Antioquia) Nariño (Antioquia)
Sur de Tolima y Norte del Cauca.	San Antonio (Tolima) Acevedo (Huila) Colombia (Huila)
Pacífico caucano.	Patía (Cauca) Piamonte (Cauca)
Tumaco y pacífico nariñense.	Leiva (Nariño) Policarpa (Nariño) El Peñol (Nariño)
Ariari, Guayabero y Guaviare.	Vistahermosa (Meta) Lejanías (Meta)
Caquetá.	Albania (Caquetá) Cartagena del Chaira (Caquetá)
Medio y Bajo Putumayo	Mocoa (Putumayo) Puerto Caicedo (Putumayo) Leguizamo (Putumayo)

Se encontraron 91 municipios *outliers* Alto-Bajo, que predominan en la zona de la cordillera oriental y el amazonas, 172 municipios tuvieron una correlación negativa, y 74 fueron *outliers* Bajo-Alto, **figura 4-17a**.

En el caso la tasa en niñas, la I de Moran global fue de -0,029 ($p=0,096$) que sugiere aleatoriedad espacial. Se encontraron 12 municipios centro de clúster: De Antioquia: Anorí, El Bagre, Briceño y Segovia. Arauca: Tame. Caquetá: San Vicente del Caguán, Albania. Cauca: Timbiquí, El Tambo, Huila: Colombia. Quindío: Córdoba. Santander: Puerto Wilches. Se observaron 25 municipios *outliers* Alto-Bajo, 72 municipios con correlación espacial negativa y 40 municipios *outliers* Bajo-Alto, **figura 4-17b**.

En el caso de las tasas en niños, el índice de Moran global fue de -0,05 ($p=0,001$) que sugiere autocorrelación negativa. El LISA encontró 24 municipios centro de clúster, de los cuales 3 se ubicaron en el Pacífico Caucaño, 1 en Medio y Bajo Putumayo, 1 en Caquetá, 1 en Sur del Tolima y Norte del Cauca, 1 en Sur del Bolívar, 2 en Catatumbo y sur del Cesar, 2 en Ariari, Guayabero y Guaviare, 3 en Arauca, 2 en Tumaco y Pacífico Nariñense, 4 en Bajo Cauca antioqueño y nudo de paramillo y 1 en Sur del Bolívar. Se encontraron 76 municipios *outliers* Alto-Bajo, 177 municipios con correlación negativa y 76 municipios con *outliers* Bajo-Alto, **figura 4-17c**.

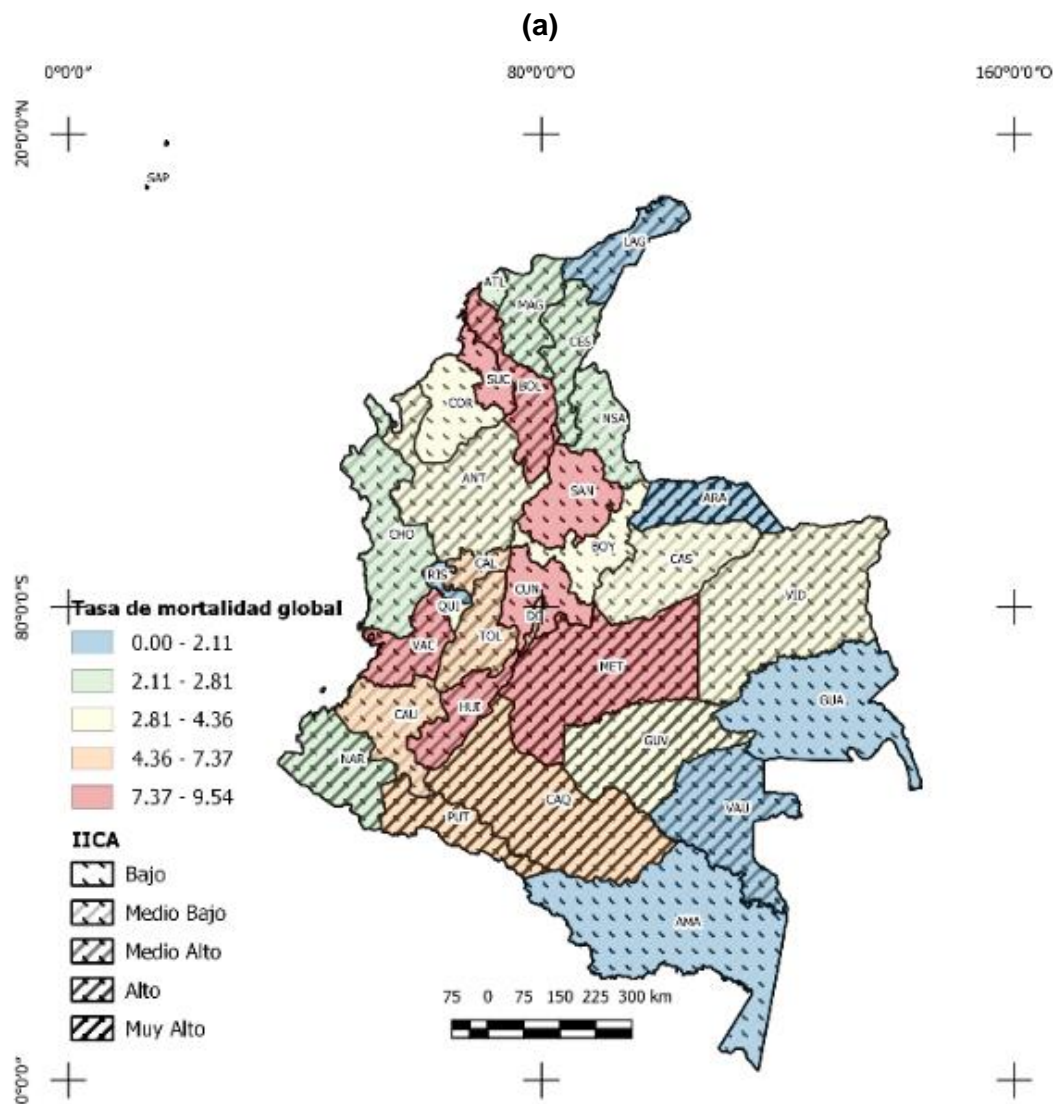
Figura 4-17: Índice de Moran Local para la tasa de incidencia de LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c) según el IICA

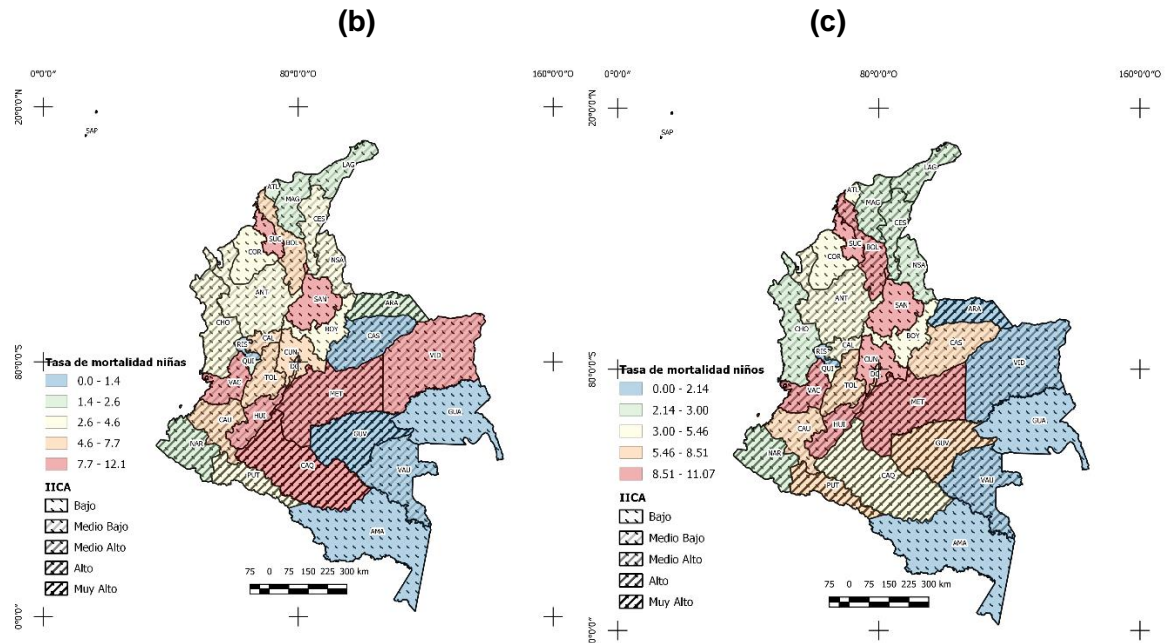


4.4.2 Tasa de mortalidad por LAP e IICA

En la **figura 4-18** se observa que los departamentos con tasa de mortalidad por LAP global por encima de la media con IICA Medio a Muy alto fueron Caquetá, Cauca, Meta y Putumayo. En el caso de las niñas los departamentos fueron iguales a los de la tasa Global y en el caso de los niños no se encuentra Caquetá, pero se incluye Casanare y Guaviare.

Figura 4-18: Tasa de mortalidad por LAP global **(a)**, en niñas **(b)** y niños **(c)** según el IICA por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013





En la **tabla 4-7** se observa que la I de Moran global sugiere un patrón aleatorio para todas las tasas de mortalidad. En el Caso de la tasa global según el IICA encuentra clúster en 6 departamentos, siendo Meta significativo. En el caso de las niñas también 6 hacen clúster siendo Meta y Vichada significativos y en el caso de los niños 8 departamentos hacen clúster siendo Casanare significativo. Tolima fue *outlier* Alto-Bajo en todas las tasas.

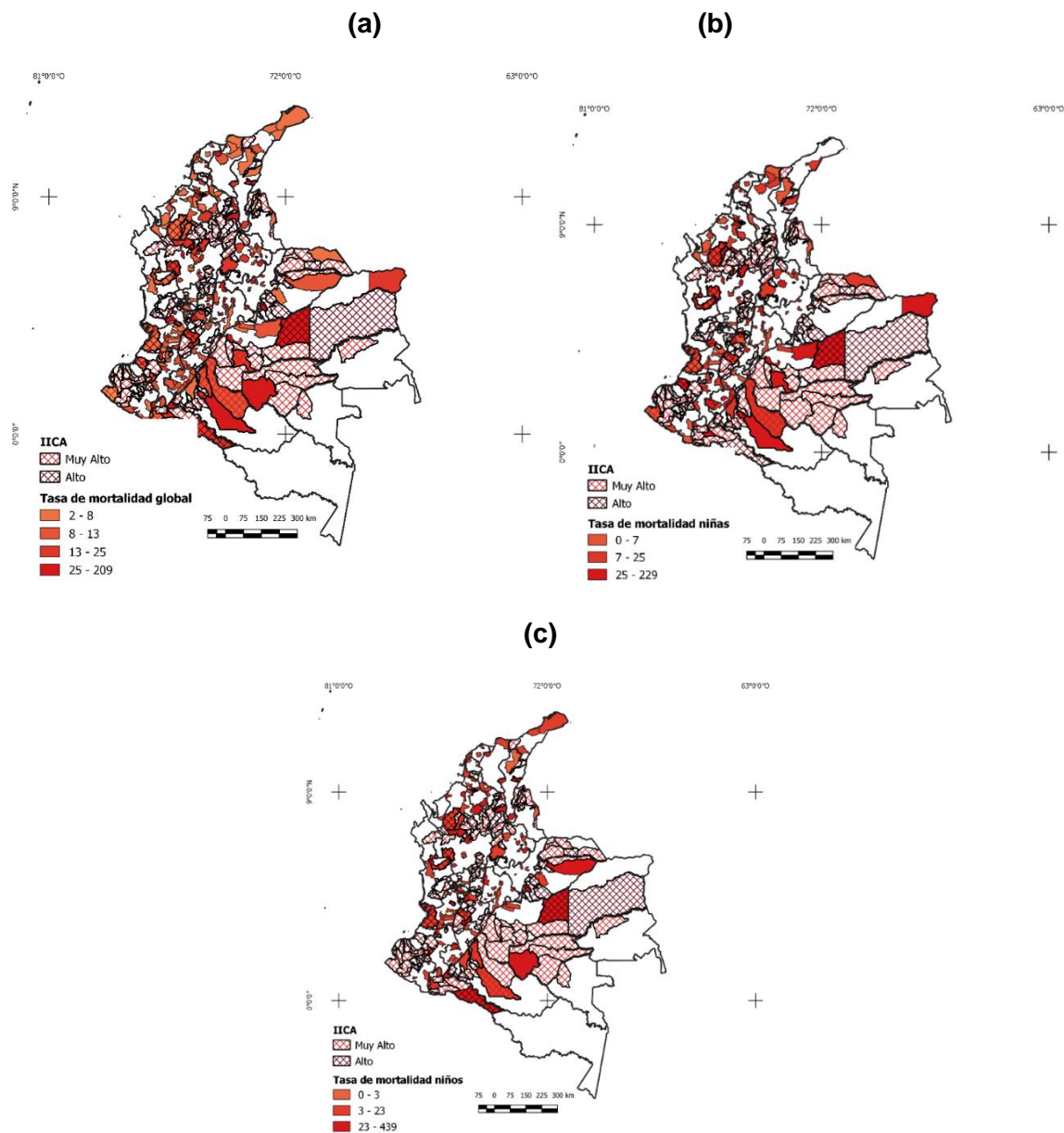
Tabla 4-7: I de Moran Global y Clúster LISA de las tasas de mortalidad por LAP global, niñas y niños según IICA

Tasas de mortalidad por LAP según el IICA						
	Global	p	Niñas	p	Niños	p
I de Moran Global	-0,01	0,42	0,03	0,29	-0,06	0,2
	Caquetá		Caquetá		Guaviare	
	Cauca		Cauca		Cauca	
	Huila		Huila		Huila	
LISA	Meta		Meta		Meta	
Alto-Alto	Santander		Santander		Santander	
	Putumayo		Vichada		Putumayo	
					Casanare	
					Valle del cauca	

54 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza

Se encontraron 159 municipios con tasas de mortalidad por LAP por encima de la media clasificados con IICA Medio-Alto y Muy Alto, **figura 4-19**. En el caso de la tasa de LAP en niñas 61 municipios fueron identificados con esta característica y en el caso de la tasa de LAP en niños se identificaron 38 municipios.

Figura 4-19: Tasas de mortalidad por LAP municipal global (a), en niñas (b) y niños (c) según el IICA por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013

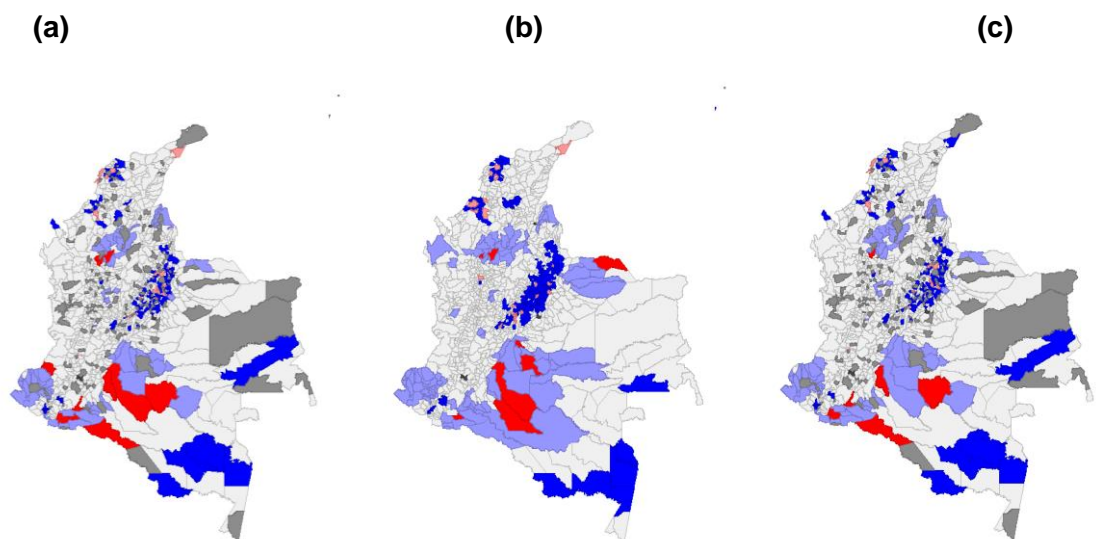


El índice de Moran Global fue de 0,004 ($p=0,35$) que sugiere aleatoriedad espacial en la tasa global de LAP e IICA. El LISA identificó 11 municipios con autocorrelación espacial positiva, que corresponde a los municipios del Cauca: Piamonte y Timbiquí, Putumayo: Orito, Puerto Caicedo y Leguizamo; Caquetá: Puerto Rico y San Vicente del Caguán; Guaviare: Calamar y Antioquia: Yarumal, Anorí y Briceño. Se observó que 17 municipios fueron *outliers* Alto-Bajo, 124 municipios tuvieron autocorrelación negativa y 54 fueron *outliers* Bajo-Alto, **figura 4-20a**.

Para las tasas de LAP en niñas y el IICA, el índice de Moran fue de 0,017 ($p=0,09$) que sugiere aleatoriedad espacial. Se encontraron 8 municipios con correlación espacial positiva: de Putumayo: Puerto Caicedo; Caquetá: San Vicente del Caguán y Cartagena del Chaira; Meta: Vistahermosa y Lejanías; Arauca: Arauca; Antioquia: Anorí y Briceño, **figura 4-20b**.

Para las tasas de LAP en niños y el IICA, el índice de Moran Global fue de -0,007 ($p=0,39$) que sugiere aleatoriedad espacial. El índice de Moran local mostro 6 municipios centro de clúster: Cauca: Piamonte; Putumayo: Orito y Puerto Leguizamo; Caquetá: Puerto Rico; Guaviare: Calamar; y Antioquia: Yarumal, **figura 4-20c**.

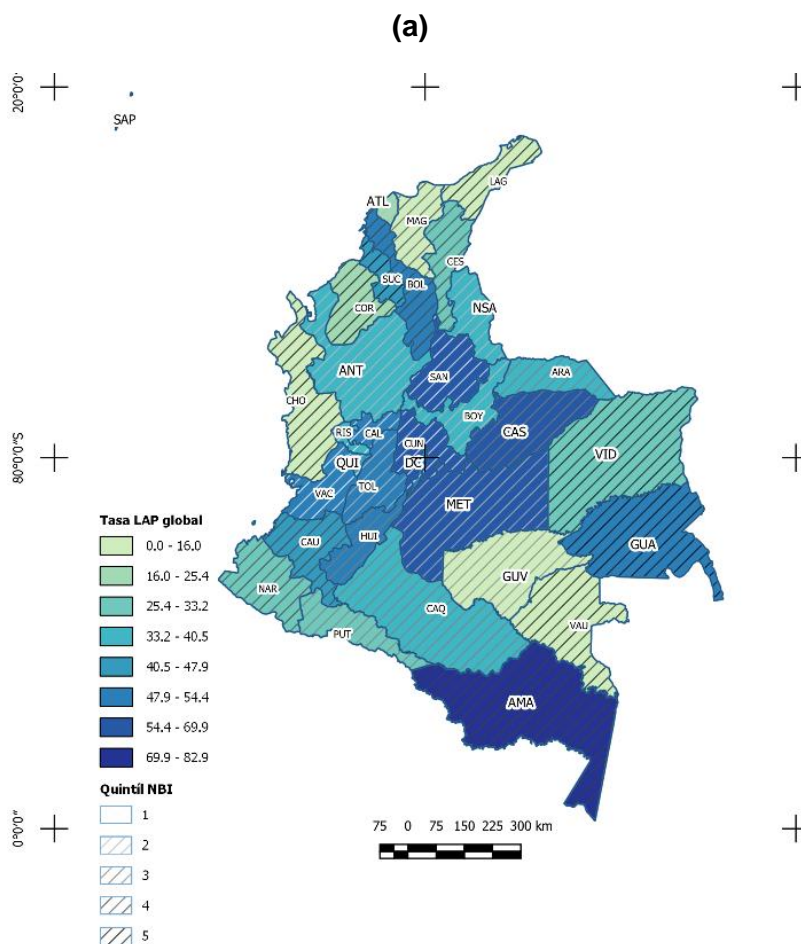
Figura 4-20: Índice de Moran Local para la tasa de mortalidad por LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c) según el IICA

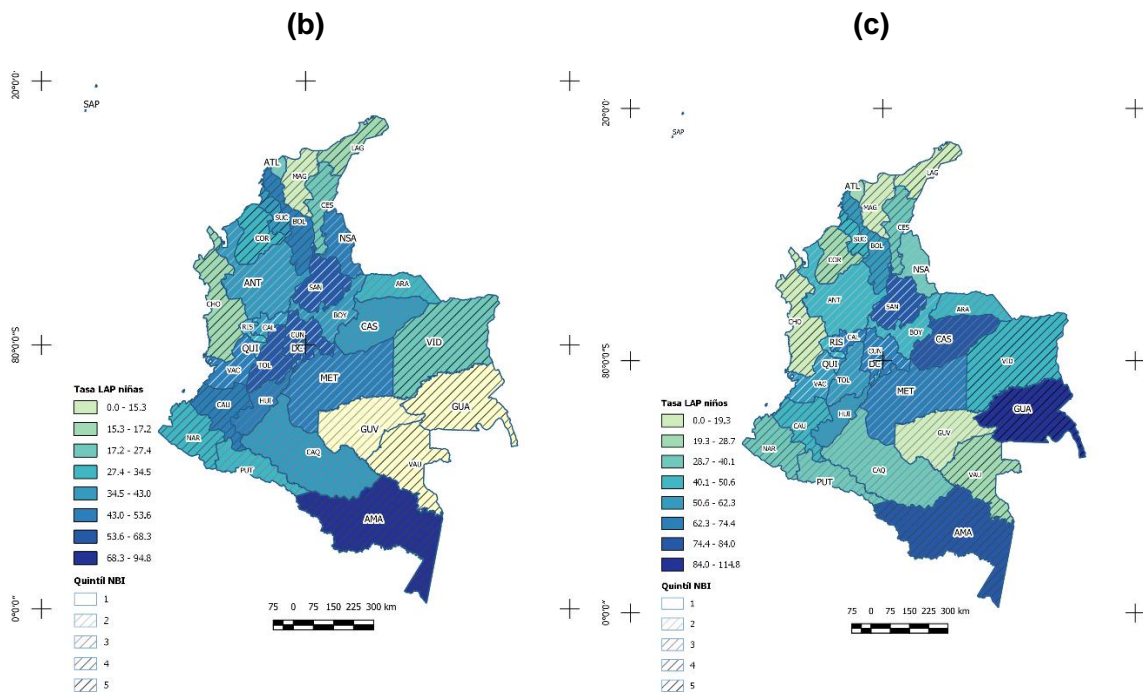


4.4.3 Tasa de incidencia de LAP y NBI

En la **figura 4.21**, se observa que los departamentos con tasas de LAP globales por encima de la media y NBI en los dos últimos quintiles fueron Bolívar, Cauca, Sucre y Guainía. En el caso de la tasa de LAP en niñas los departamentos con NBI en los dos últimos quintiles fueron: Bolívar, Cauca, Sucre y Amazonas y en los niños fue igual que la tasa global.

Figura 4-21: Tasa de incidencia de LAP global **(a)**, en niñas **(b)** y niños **(c)** según el porcentaje de NBI por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013





En la **tabla 4-8** se observa que el índice de Moran global fue negativo para todas las tasas según el porcentaje de NBI que indica la presencia de una concentración de valores disimiles. El índice LISA muestra clúster en 6 departamentos, siendo significativo para Guainía. Los departamentos de Caldas, Cundinamarca, Quindío, Santander y Tolima fueron *outlier* Alto-Bajo. En el Caso de la tasa en niñas y niños tuvieron correlación positiva en 6 departamentos.

Tabla 4-8: I de Moran Global y Clúster LISA de las tasas de incidencia de LAP global, niñas y niños según el porcentaje de NBI

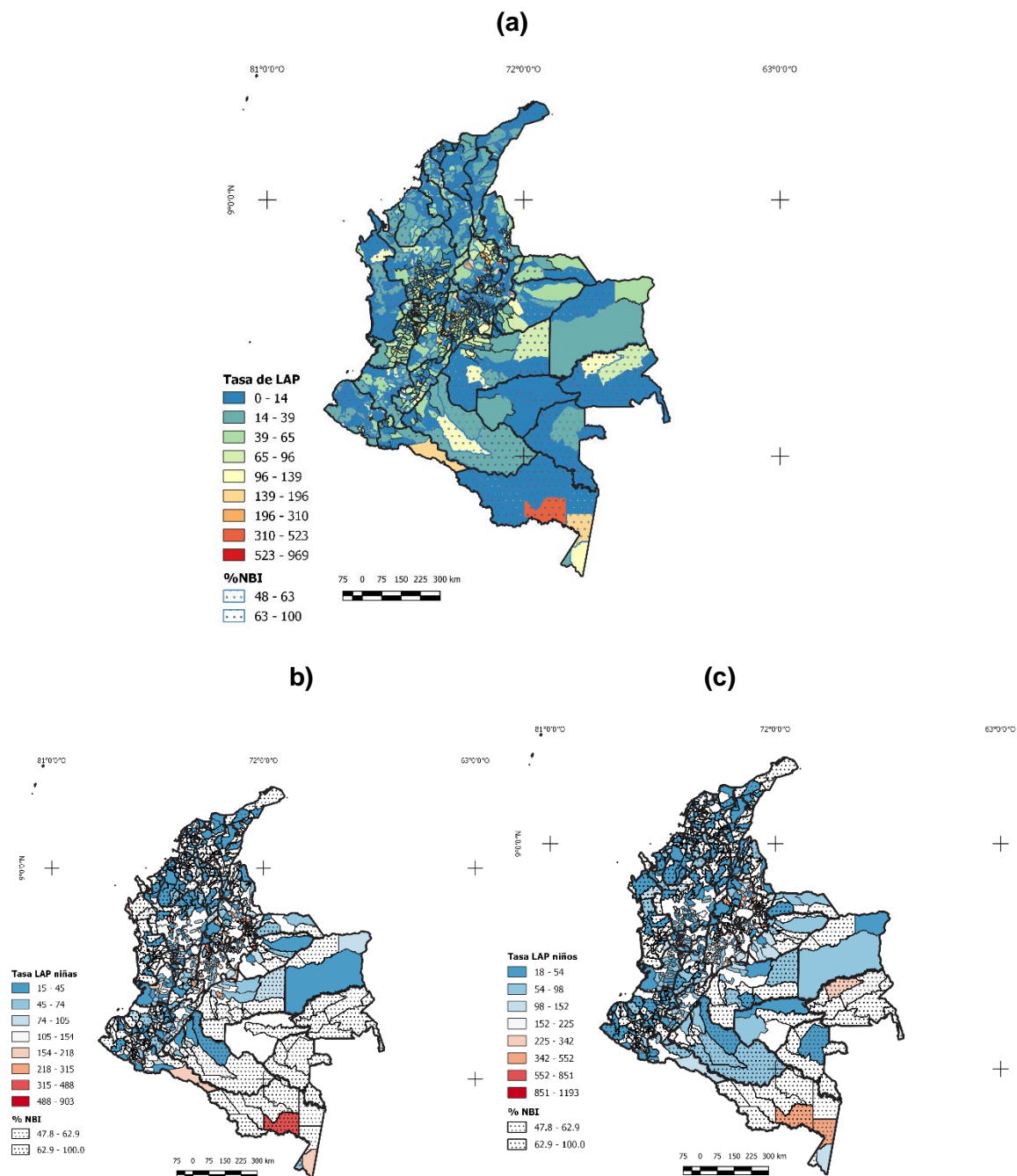
	Tasas de incidencia de LAP según el porcentaje de NBI					
	Global	p	Niñas	p	Niños	p
I de Moran Global	-0,32	0,001	-0,32	0,001	-0,2	0,005
LISA Alto-Alto	Antioquia		Antioquia		Arauca	
	Bolívar		Bolívar		Bolívar	
	Sucre		Sucre		Sucre	
	Casanare		Casanare		Casanare	
	Amazonas		Amazonas		Amazonas	
	Guainía		Norte de Santander		Guainía	

En la **figura 4-22** se observa que 87 municipios tuvieron tasas de LAP por encima de la

58 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza

media y NBI por encima de 60%. En el caso de las tasas de LAP en niñas se identificaron 68 municipios y en el caso de la tasa en niños de 61 municipios.

Figura 4-22: Tasas de incidencia de LAP municipal global (a), en niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de NBI por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013

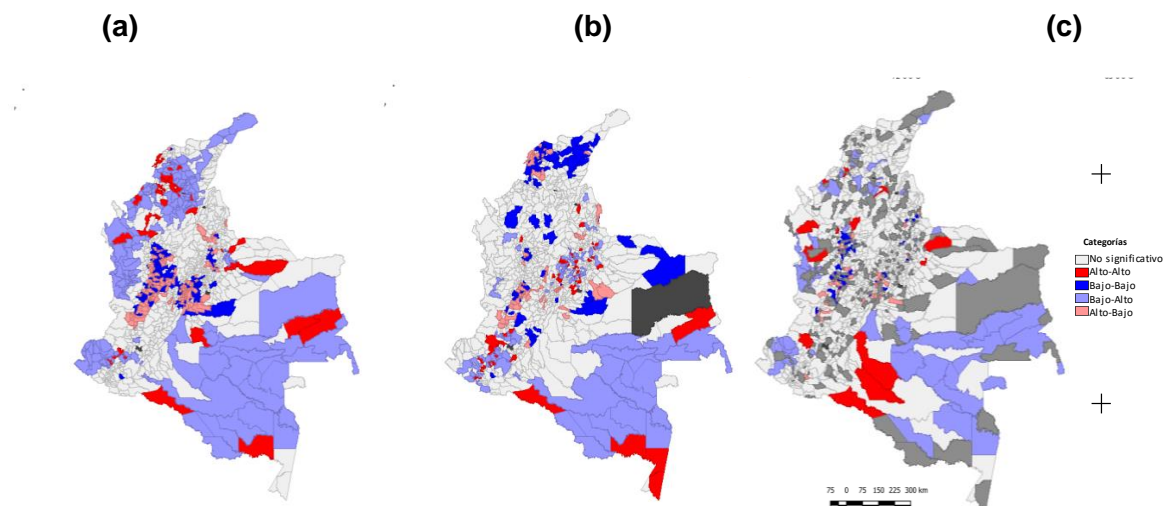


El índice de Moran global para la tasa de LAP global según el NBI fue de $-0,114$ ($p=0,001$) que sugiere correlación espacial negativa. Se encontraron 44 municipios centro de clúster, 137 municipios *outliers* Alto-Bajo, 128 municipios con correlación negativa y 167 municipios *outliers* Bajo-Alto, **figura 4-23a**.

El índice de moran global para la tasa de LAP en niñas según el NBI fue $-0,05$ ($p=0,001$) que sugiere correlación espacial negativa. El Índice de Moran local mostro 14 municipios centro de clúster, 36 municipios *outliers* Alto-Bajo, 42 con correlación negativa y 55 *outliers* Bajo-Alto, **figura 4-23b**.

El índice de Moran Global la tasa de LAP en niños según NBI fue de $-0,10$ ($p=0,001$) que sugiere correlación espacial negativa. El LISA muestra 43 municipios centros de clúster, 118 municipios *outliers* Alto-Bajo, 114 municipios tuvieron correlación negativa y 135 fueron *outliers* Bajo-Alto, **figura 23c**.

Figura 4-23: Índice de Moran Local para la tasa de incidencia de LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de NBI

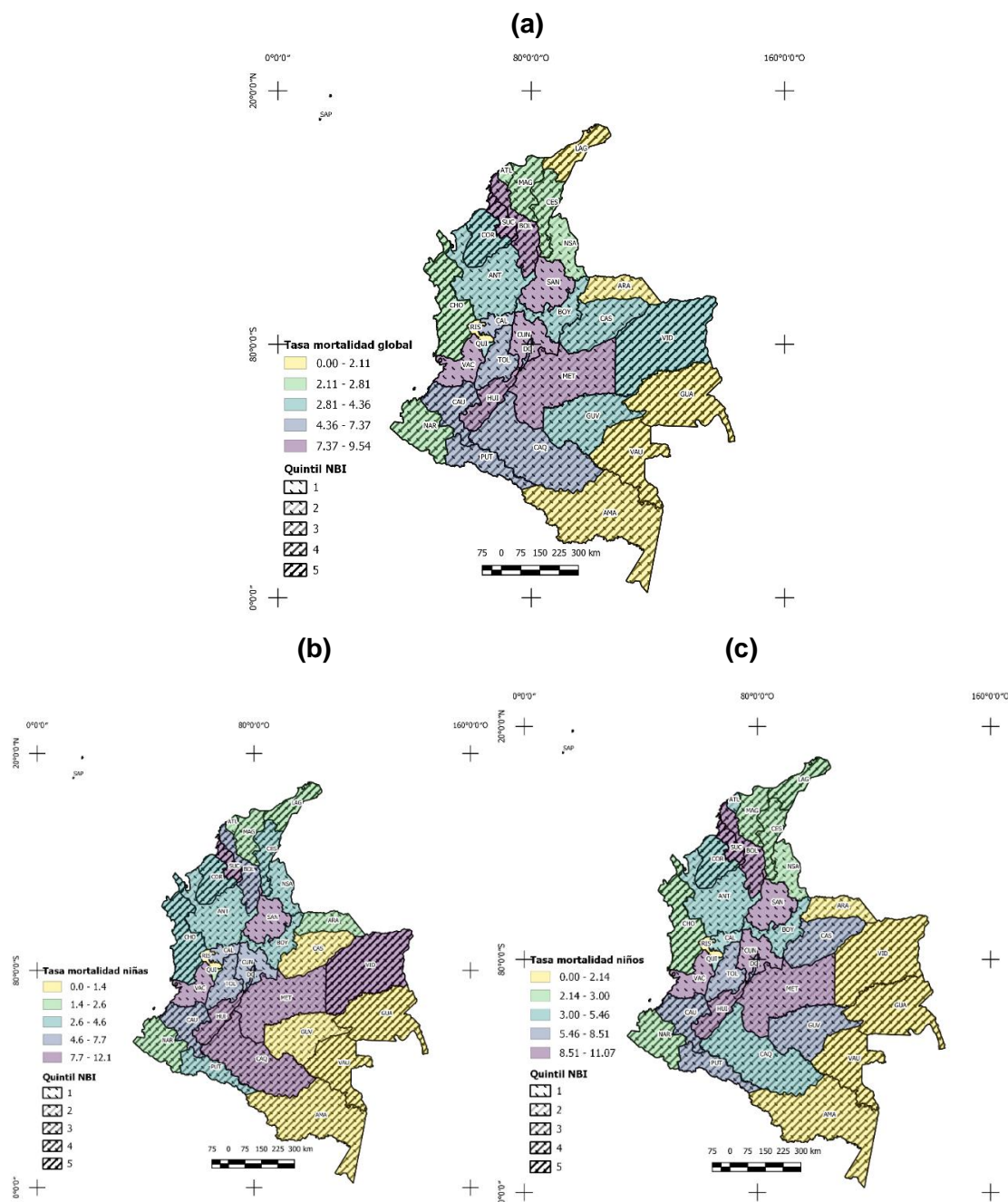


4.4.4 Tasa de mortalidad por LAP y NBI

En la **figura 4-24** se observa que los departamentos con tasas de mortalidad por LAP por encima de la media y NBI alto fueron Bolívar, Caquetá, Cauca y Sucre. En el caso de las

niñas además de los mencionados también se encuentra Córdoba y Vichada y en los niños se encontró a Bolívar, Cauca y Sucre.

Figura 4-24: Tasa de mortalidad por LAP global (a), en niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de NBI por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013



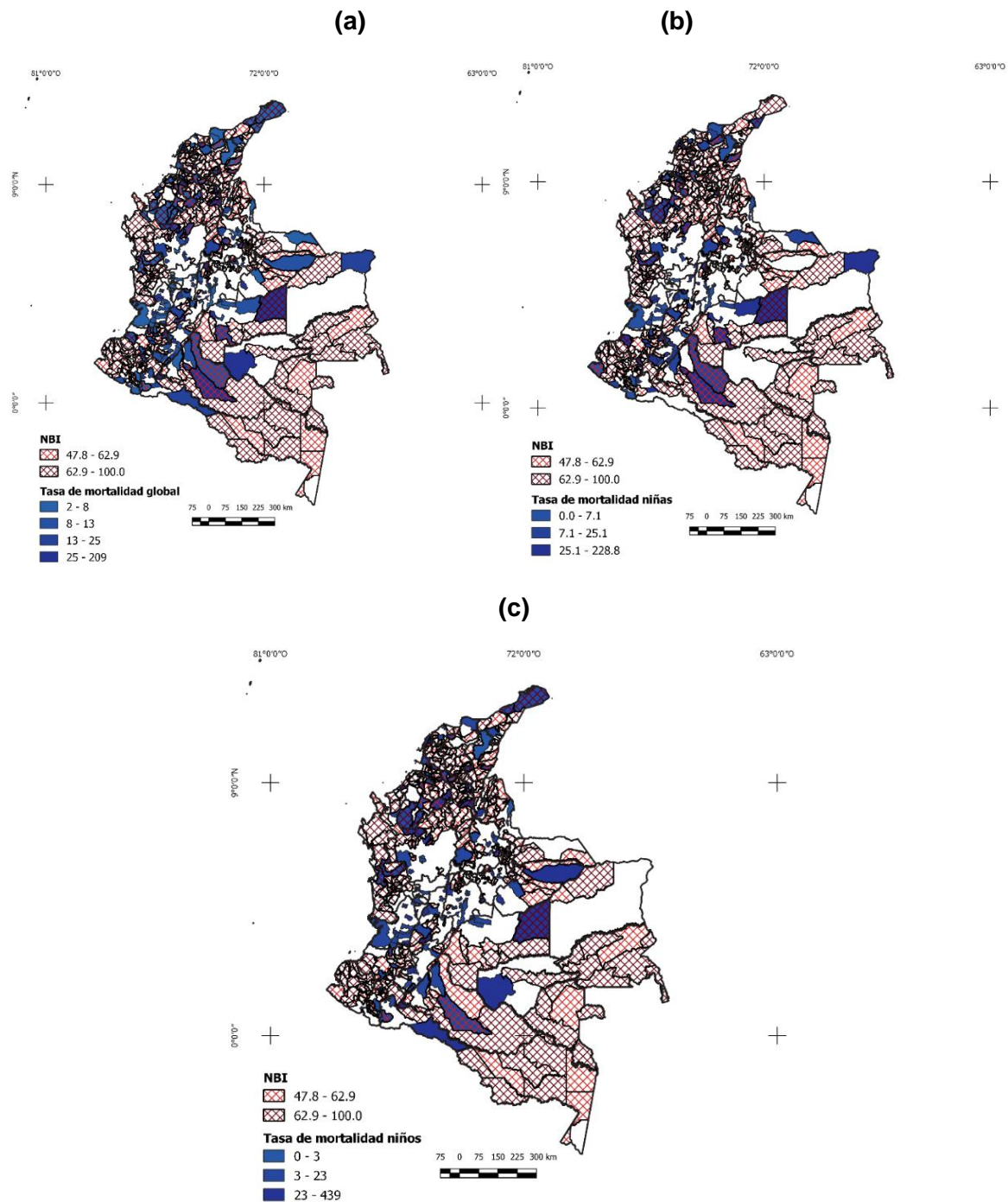
En la **tabla 4-9** se encontró que la I de Moran global es fue negativa en todas las tasas de mortalidad lo que indica correlación negativa. En el caso de la tasa de mortalidad global hubo clúster en 3 departamentos, en la niñas en 6 departamentos y en los niños en 5 departamentos. Los departamentos *outliers* Alto-Alto fueron Tolima, Caldas, Cundinamarca y Santander. En las niñas fueron los mismos y en los niños se adicione Risaralda.

Tabla 4-9: I de Moran Global y Clúster LISA de las tasas de mortalidad por LAP global, niñas y niños según el porcentaje de NBI

	Tasas de mortalidad por LAP según el porcentaje de NBI					
	Global	p	Niñas	p	Niños	p
I de Moran Global	-0,31	0,001	-0,25	0,001	-0,31	0,001
LISA Alto-Alto	Bolívar		Bolívar		Bolívar	
	Sucre		Sucre		Sucre	
	Putumayo		Putumayo		Putumayo	
			Córdoba		Guaviare	
			Vichada		Casanare	
			Antioquia			

En la **figura 4-25** se observa que 130 municipios tuvieron tasas de mortalidad por LAP por encima de la media y NBI superior al 60%. En el caso de la tasa de mortalidad por LAP en niñas se encontraron 35 municipios con esta característica y en el caso de la tasa de mortalidad por LAP en niños se encontraron 22 municipios.

Figura 4-25: Tasas de mortalidad por LAP municipal global (a), en niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de NBI por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013

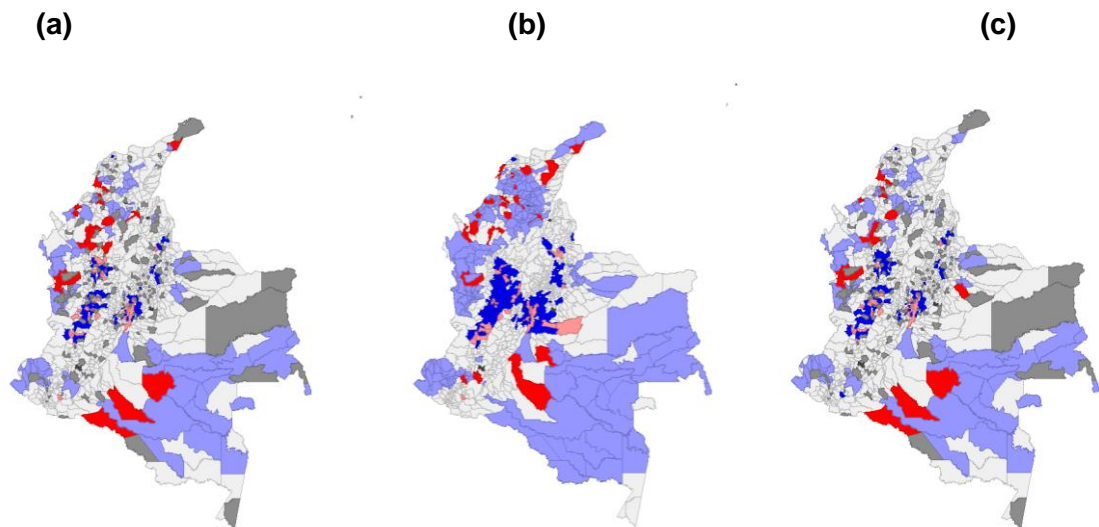


En el caso de la tasa de mortalidad por LAP global, la I de Moran Global fue de $-0,064$ ($p=0,001$) que sugiere autocorrelación espacial negativa. El LISA identificó 18 municipios con autocorrelación espacial positiva, 36 *outliers* Alto-Bajo, 87 municipios con autocorrelación espacial negativa y 81 *outliers* Bajo-Alto, **figura 4-26a**.

En el caso de la tasa de LAP en niñas, la I de Moran local fue de $-0,034$ ($p=0,001$), que sugiere autocorrelación espacial negativa. El LISA identificó 23 municipios con autocorrelación espacial positiva, 39 *outliers* Alto-Bajo, 226 municipios con autocorrelación negativa y 188 *outliers* Bajo-Alto, **figura 4-26b**.

Para la tasa de LAP en niños, la I de Moran global fue de $-0,033$ ($p=0,032$) autocorrelación espacial negativa. El índice de Moran local, mostro 14 municipios centro de clúster, 25 *outliers* Alto-Bajo, 98 municipios con autocorrelación espacial negativa y 85 *outliers* Bajo-Alto, **figura 4-26c**.

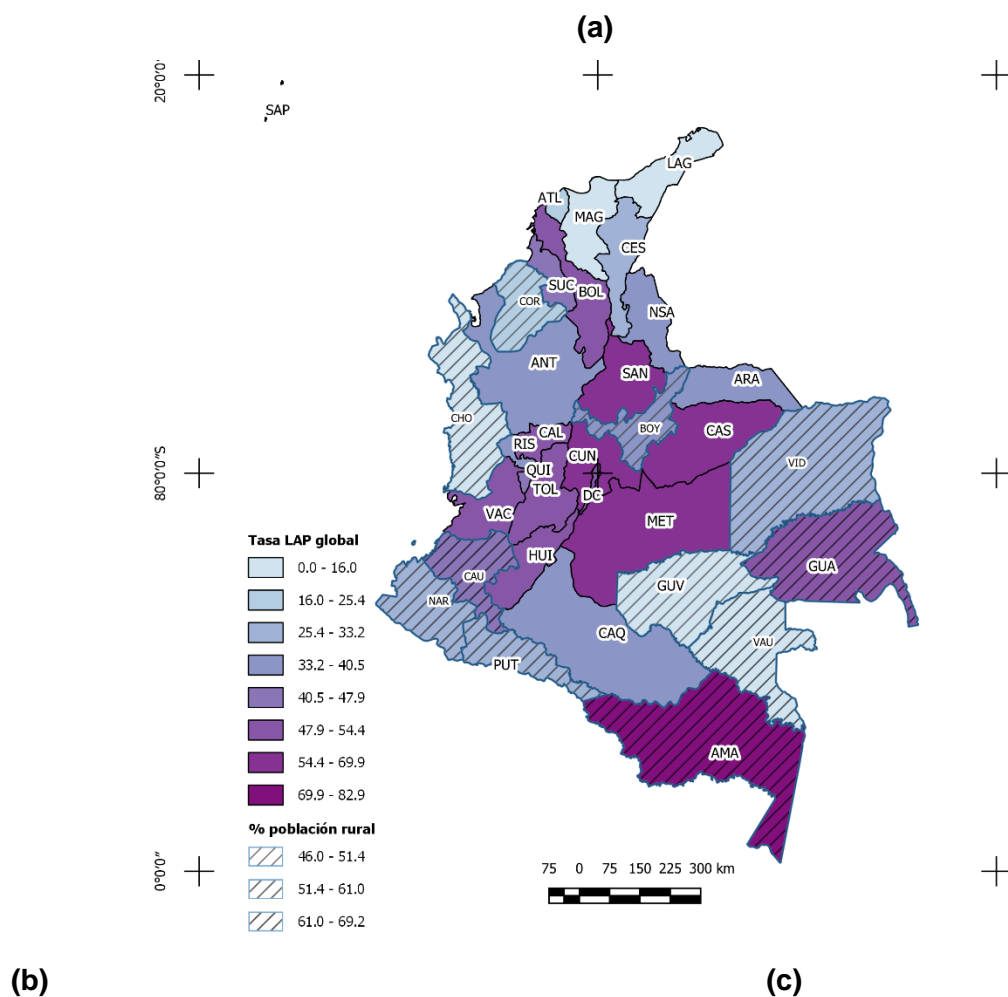
Figura 4-26: Índice de Moran Local para la tasa de mortalidad por LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de NBI

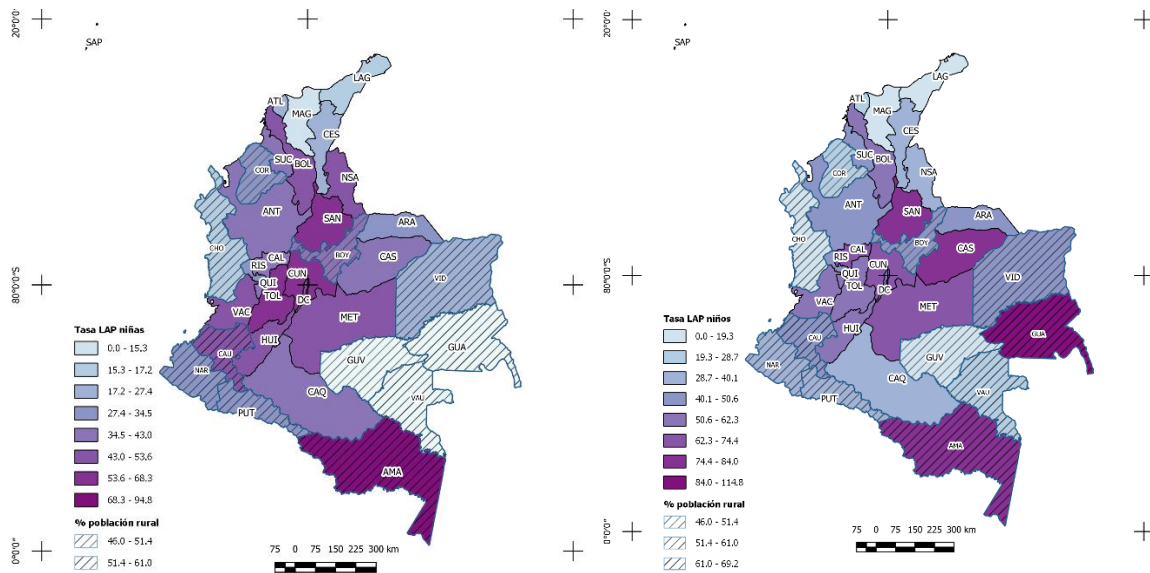


4.4.5 Tasa de incidencia LAP y Área Rural

En la **figura 4-27** se observa que los departamentos que tuvieron una tasa global de LAP por encima de la media y proporción de población rural mayor del 60% fueron Cauca, Amazonas y Guainía, para la tasa de LAP en niñas los departamentos fueron Cauca y Amazonas y en los niños fueron iguales a la tasa global de LAP.

Figura 4-27: Tasa de incidencia de LAP global **(a)**, en niñas **(b)** y niños **(c)** según el porcentaje de población rural por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013





En la **tabla 4-10** se observa que el índice de moran global sugiere un patrón aleatorio en la tasa de LAP global y en niños. En el caso de las niñas sugiere correlación negativa. Se encontraron que 5 departamentos con tendencia a clúster en el caso de la tasa global de LAP siendo significativas en Amazonas y Guainía. En el caso de las niñas y niños 6 departamentos. Los departamentos de Caldas y Tolima fueron *outliers* Alto-Bajo en las niñas.

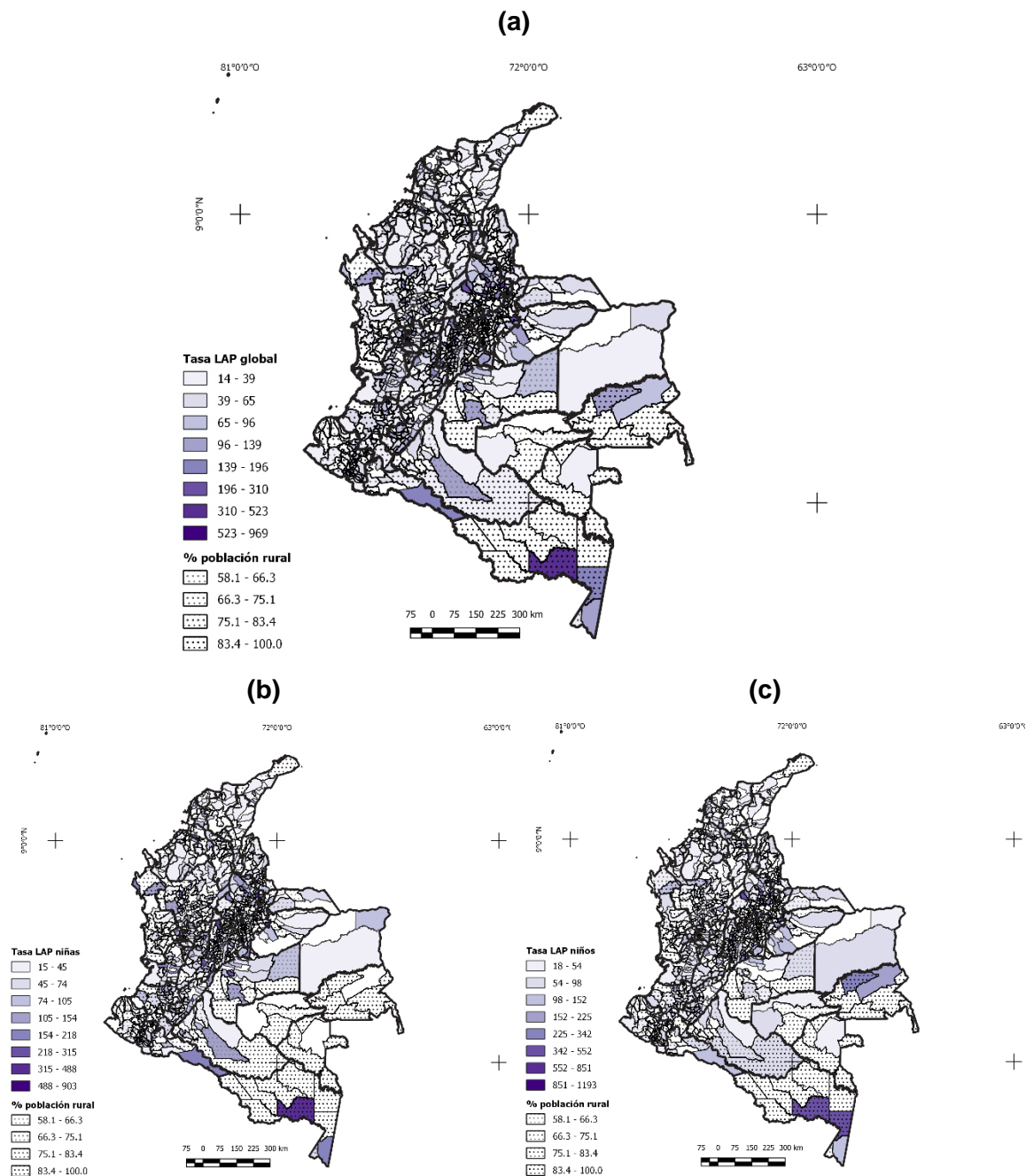
Tabla 4-10: I de Moran Global y Clúster LISA de las tasas de incidencia de LAP global, niñas y niños según el porcentaje de población rural

	Tasas de incidencia de LAP según el porcentaje de población rural					
	Global	p	Niñas	p	Niños	p
I de Moran Global	-0,04	0,26	-0,15	0,02	0,059	0,19
LISA	Cauca		Cauca		Cauca	
	Valle del Cauca		Valle del Cauca		Valle del Cauca	
Alto-Alto	Casanare		Casanare		Casanare	
	Amazonas		Amazonas		Amazonas	
	Guainía		Huila		Guainía	
			Caquetá		Arauca	

En la **figura 4-28**, se observa que 247 municipios con tasas de LAP global por encima de la media tuvieron una proporción rural mayor al 60%. En el caso de la tasa de LAP en niñas

se encontraron 166 municipios con esta proporción y en la tasa de LAP en niños fueron 176 municipios.

Figura 4-28: Tasas de incidencia de LAP municipal global (a), en niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de población rural por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013

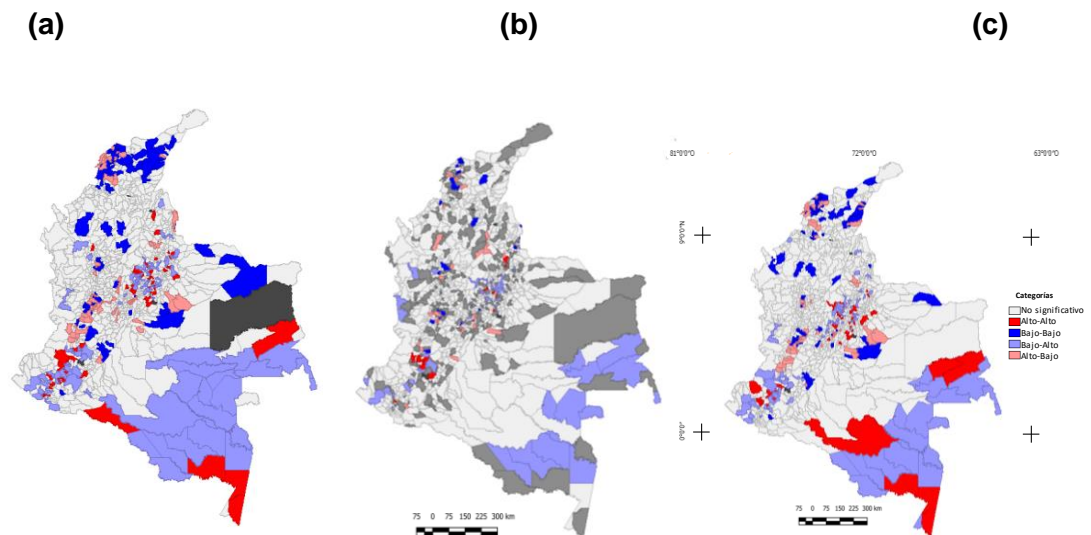


El índice de moran global para la tasa de LAP fue de 0,004 ($p=0,39$) que sugiere aleatoriedad espacial. Se encontraron 55 municipios centro de clúster, 72 municipios *outliers* Alto-alto, 99 municipios con centro de correlación negativa y 105 municipios *outliers* Bajo-Bajo, **figura 4-29a**.

En el caso de la tasa de LAP en niñas, el índice de moran Global fue de -0,008 ($p=0,32$), que sugiere aleatoriedad espacial. El índice de Moran local muestra 14 municipios centro de clúster, 32 *outliers* Alto-Bajo, 26 con correlación espacial negativa y 51 *outliers* Bajo-alto, **figura 4-29b**.

Para la tasa de LAP en niños, el índice de Moran Global fue de 0,020 ($p=0,008$) sugestivo de correlación espacial positiva. El estadístico LISA bivariado mostro que 24 municipios tuvieron correlación positiva, 58 fueron *outliers* Alto-Bajo, 81 tuvieron correlación espacial negativa y 89 fueron *outliers* Bajo-Alto, **figura 4-29 c**.

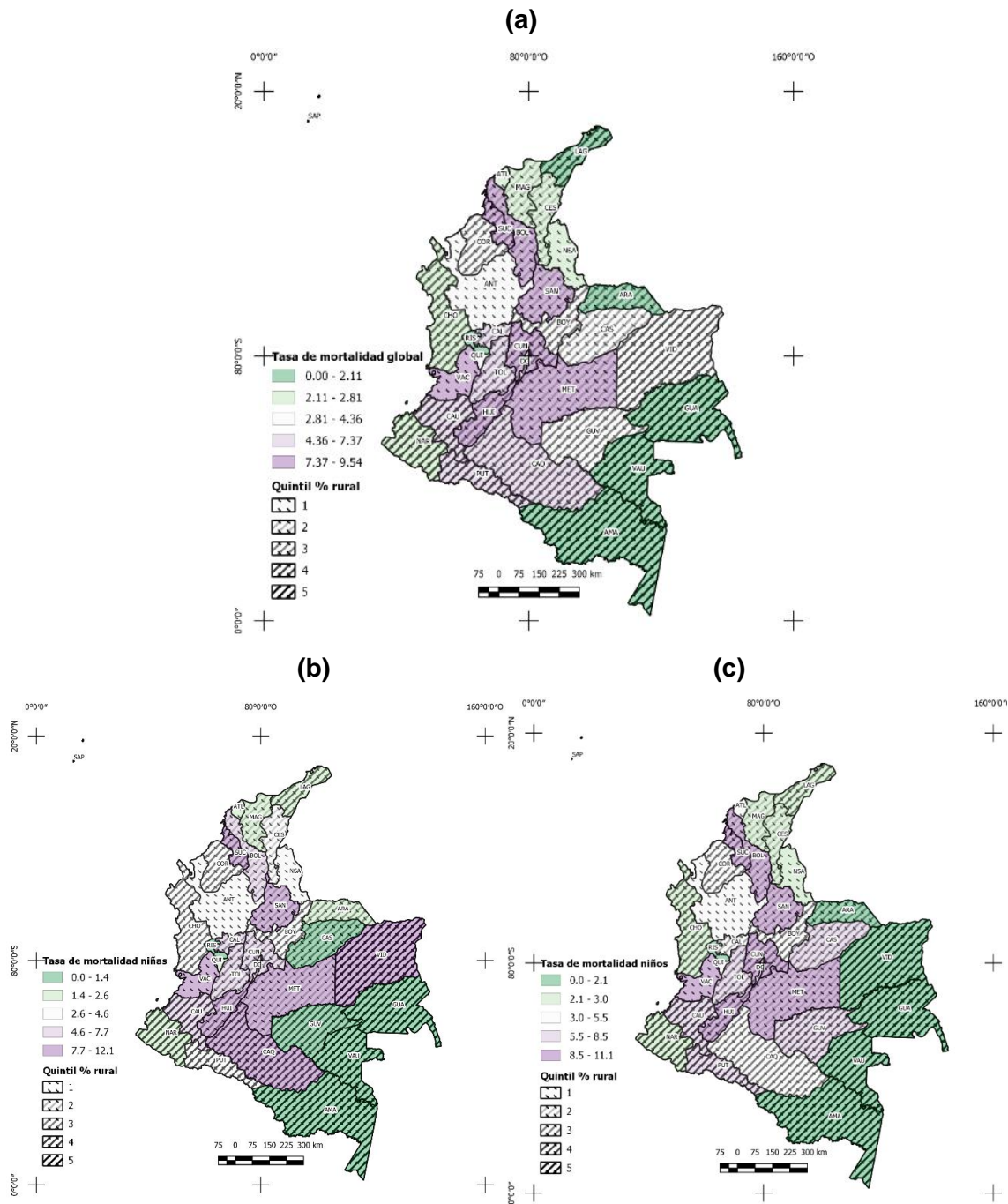
Figura 4-29: Índice de Moran Local para la tasa de incidencia de LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de población rural



4.4.6 Tasa de mortalidad por LAP y porcentaje de población rural

En la **figura 4-30** se observa que los departamentos con tasas de mortalidad global por encima de la media y porcentaje de población rural mayor al 50% fueron Cauca y Putumayo. En el caso de las niñas fueron Cauca, Putumayo y Vichada; en el caso de los niños fue igual que la tasa global.

Figura 4-30: Tasa de mortalidad por LAP global (a), en niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de población rural por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013



En la **tabla 4-11** se observa que la *I* de Moran fue negativa en todas las tasas lo que sugiere correlación negativa. Se formaron clúster en 4 departamentos en el caso de las tasas de

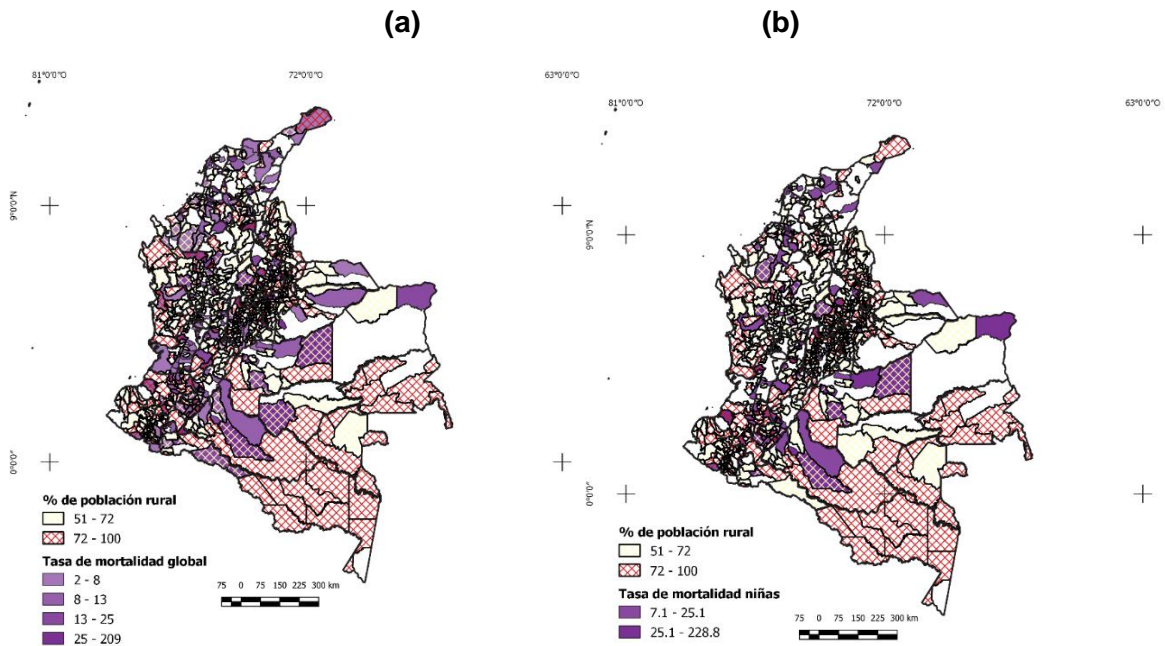
mortalidad global, siendo significativo para el departamento del Putumayo. En el caso de las niñas y los niños se encontraron 5 departamentos clúster cada uno. Los *outliers* Alto-Bajo fueron Tolima y Caldas para todos los casos.

Tabla 4-11: I de Moran Global y Clúster LISA positivos de las tasas de mortalidad por LAP global, niñas y niños según el porcentaje de población rural

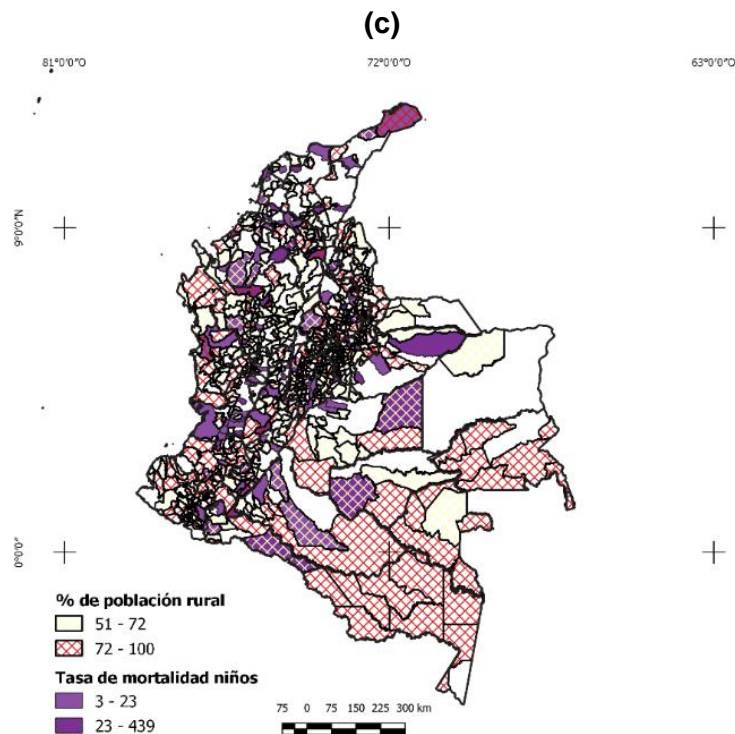
Tasas de mortalidad por LAP según el porcentaje de población rural						
	Global	p	Niñas	p	Niños	p
I de Moran Global	-0,21	0,003	-0,17	0,008	-0,21	0,007
LISA Alto-Alto	Caquetá		Caquetá		Casanare	
	Cauca		Cauca		Cauca	
	Valle del Cauca		Valle del Cauca		Valle del Cauca	
	Putumayo		Putumayo		Putumayo	
			Vichada		Guaviare	

En la **figura 4-31** se observa que la 64 municipios tuvieron tasas de mortalidad por LAP superiores a la media y un porcentaje de población en área rural mayor del 60%. Hubo 36 municipios para la tasa de mortalidad por LAP en niñas y 35 en niños.

Figura 4-31: Tasas de mortalidad por LAP municipal global (a), en niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de área rural por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013



70 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza

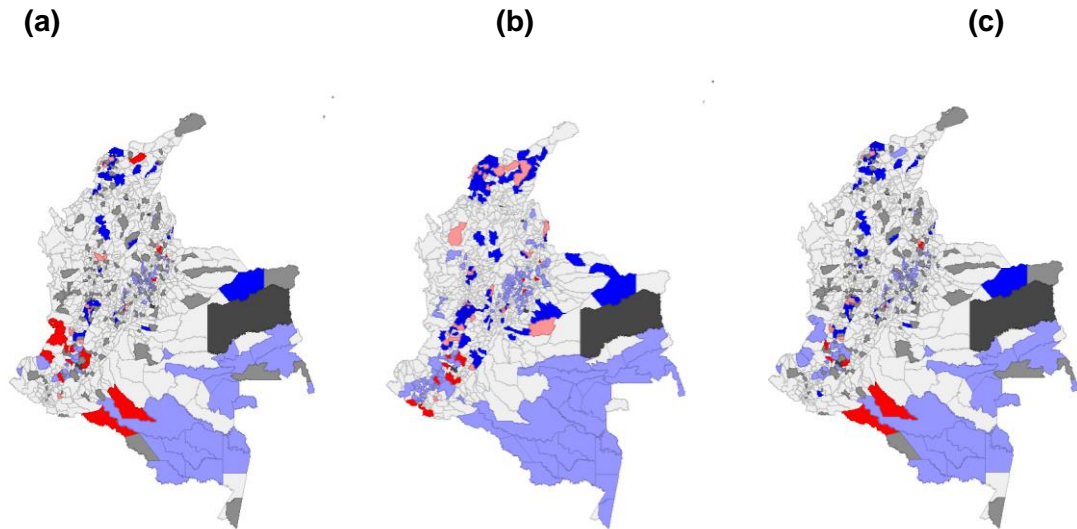


Para la tasas global de LAP y porcentaje de población en área rural, la I de Moran Global fue de -0,015 ($p=0,15$) que sugiere aleatoriedad espacial. El estadístico LISA mostro 15 municipios con autocorrelación positiva, 17 *outliers* Alto-Bajo, 52 con autocorrelación negativa y 74 *outliers* Bajo-Alto, **figura 4-32a**.

En el caso de la tasa de mortalidad por LAP en niñas, la I de Moran Global fue -0,011 ($p=0,18$) que sugiere aleatoriedad espacial. El estadístico LISA mostro que 12 municipios tuvieron autocorrelación espacial positiva, 32 *outliers* Alto-Bajo, 139 correlación espacial negativa y 148 *outliers* Bajo-Alto, **figura 4-32b**.

En el caso de la tasa de mortalidad por LAP en niños, la I de Moran global fue de -0,026 ($p=0,031$) que sugiere autocorrelación negativa. El LISA mostro 7 municipios centro de clúster, 10 *outliers* Alto-Bajo, 58 municipios con autocorrelación negativa y 82 *outliers* Bajo-Alto, **figura 4-32c**.

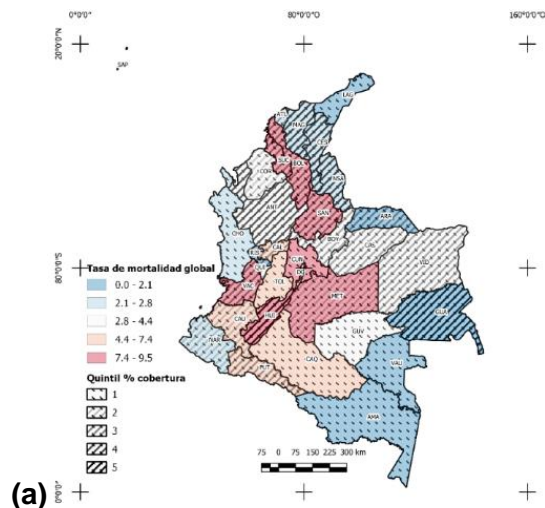
Figura 4-32: Índice de Moran Local para la tasa de mortalidad por LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de área rural



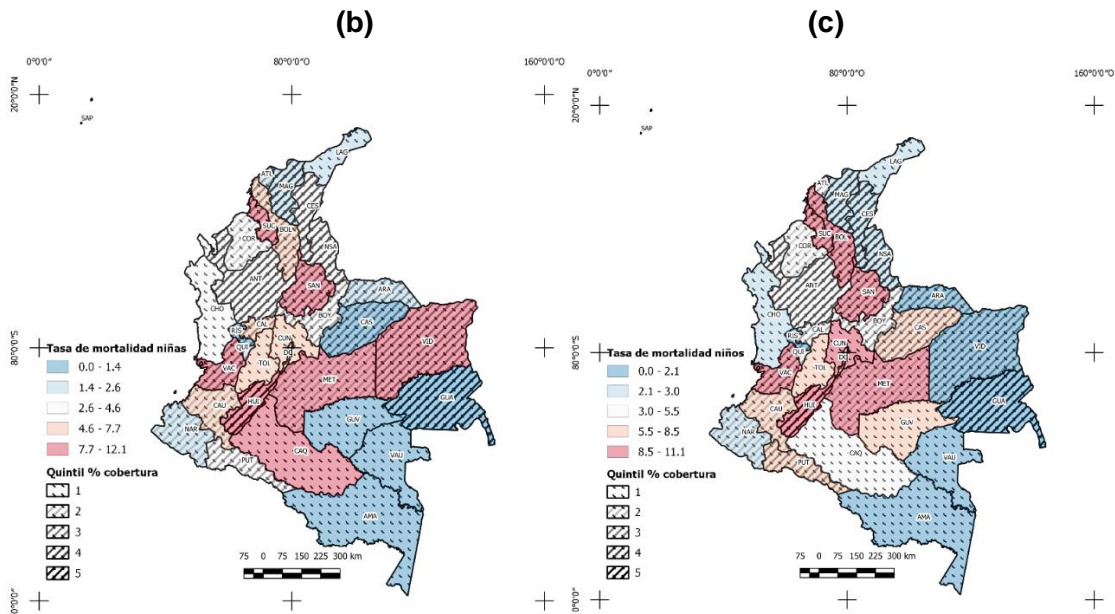
4.4.7 Tasa de Mortalidad por LAP y porcentaje de cobertura en salud

En la **figura 4-33** se observa que los departamentos con tasas de mortalidad por LAP por encima de la media y porcentajes de cobertura en salud menores al 80% fueron Caquetá, Cauca, Cundinamarca, Meta, Tolima y Putumayo. En el caso de las niñas se adiciona a Córdoba y en los niños no se encuentra Caquetá, y se adiciona a Guaviare.

Figura 4-33: Tasa de mortalidad por LAP global (a), en niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de cobertura en salud por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013



72 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza



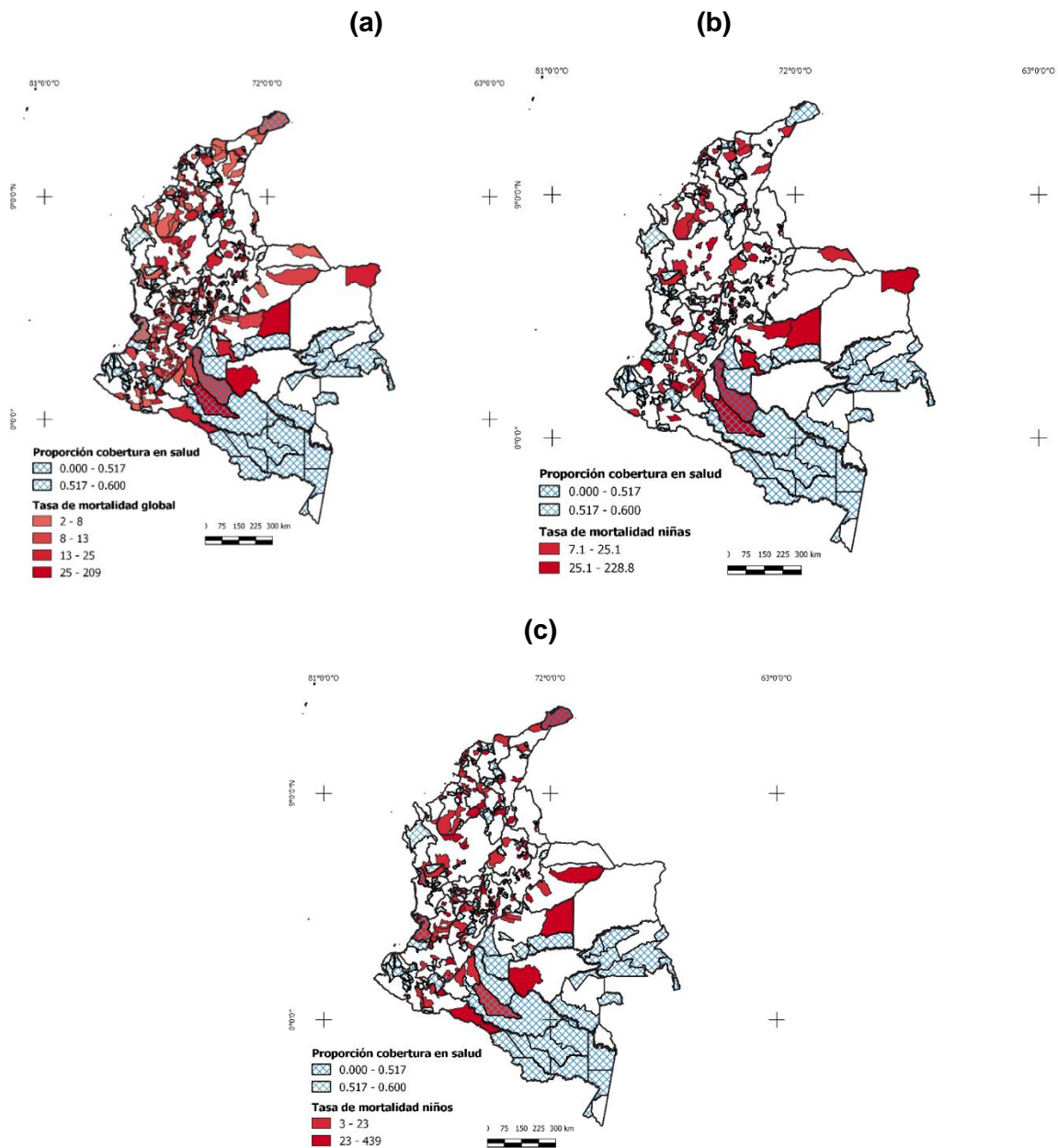
En la **tabla 4-12** se observa que la I de Moran global fue positiva para todas las tasas de mortalidad, sugiriendo presencia de clúster en la tasa global y la tasa de niños. Se encontraron 7 departamentos clúster en la tasa global, 9 en los niñas y 8 en los niños. Bolívar fue significativo en todos los casos.

Tabla 4-12: I de Moran Global y Clúster LISA positivos de las tasas de mortalidad por LAP global, niñas y niños según el porcentaje de cobertura en salud

	Tasas de mortalidad por LAP según el IICA					
	Global	p	Niñas	p	Niños	p
I de Moran Global	0,12	0,04	0,09	0,08	0,12	0,04
LISA Alto-Alto	Bolívar		Bolívar		Bolívar	
	Caldas		Caldas		Caldas	
	Cauca		Cauca		Cauca	
	Cundinamarca		Cundinamarca		Cundinamarca	
	Santander		Santander		Santander	
	Sucre		Sucre		Sucre	
	Tolima		Tolima		Tolima	
			Antioquia		Quindío	
			Córdoba			

En la figura 4-34 se observa 85 municipios tuvieron una tasa de mortalidad por LAP por encima de la media y un porcentaje de cobertura en salud menor al 85%. En el caso de la tasa en niñas se encontraron 54 municipios y en la tasa en niños se encontraron 56 municipios.

Figura 4-34: Tasas de mortalidad por LAP municipal global (a), en niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de cobertura en salud por 100.000 niños nacidos entre 2002-2013



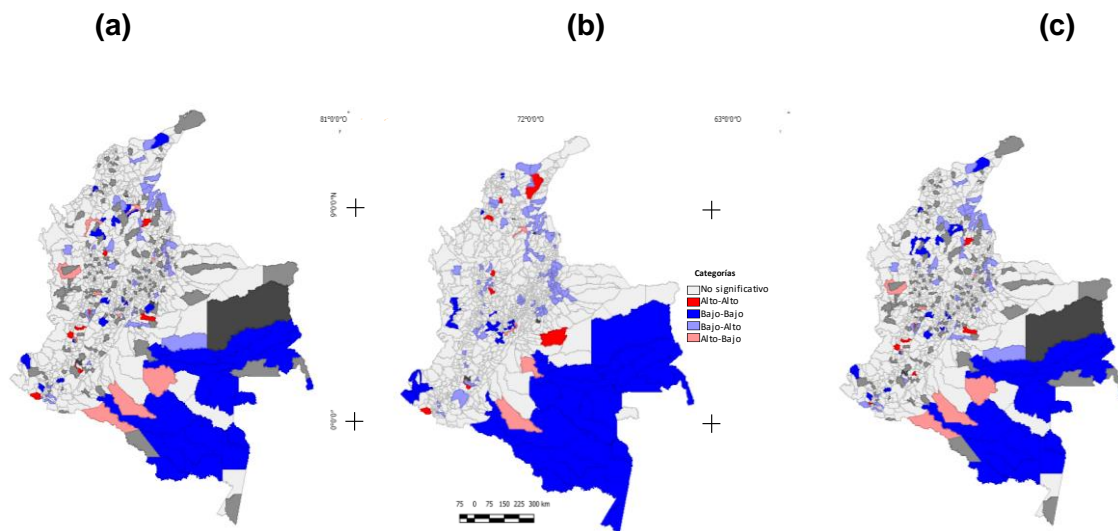
74 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza

Para la tasa de mortalidad por LAP global y el porcentaje de población en área rural, la I de Moran global fue de $-0,0059$ ($p=0,33$) que sugirió aleatoriedad espacial. El LISA mostro 9 municipios con correlación espacial positiva, 11 *outliers* Alto-Bajo, 48 municipios con autocorrelación espacial negativa y 50 *outliers* Bajo-Alto, **figura 4-35a**.

Para la tasas de mortalidad por LAP en niñas, la I de Moran fue de $0,01$ ($p=0,10$) sugestivo de aleatoriedad espacial. Se encontraron 8 municipios con correlación espacial positiva, **figura 4-35b**.

En el caso de la tasa de mortalidad por LAP en niños, la I de Moran Global fue de $-0,004$ ($p=0,35$) que sugiere aleatoriedad espacial. El índice de Moran Local mostro 7 municipios con autocorrelación positiva, 8 *outliers* Alto-Bajo, 50 municipios con autocorrelación negativa y 54 *outliers* Bajo-Alto, **figura 4-35c**.

Figura 4-35: Índice de Moran Local para la tasa de mortalidad por LAP municipal global (a), niñas (b) y niños (c) según el porcentaje de cobertura



4.5 Modelo de regresión espacial

4.5.1 Riesgo de LAP

Todos los modelos fueron del tipo autorregresivo espacial de poisson(78) y método de ajuste de la ecuación de regresión *full-information maximum likelihood* (64). Para cada uno, se empleó la matriz espacial escogida a través del método de minimización de la autocorrelación residual espacial.

Modelo 1: *Casos de LAP ~ offset (log (Población total/1e+05)) + IICA + porcentaje población rural + porcentaje NBI por departamento*

AIC: 430,16

Matriz de pesos: Triangulación de delaunay(61).

En este modelo se encuentra que el pasar de una clasificación IICA bajo a Alto aumenta la tasa de incidencia de LAP en un 26,7% y pasar a una clasificación muy alto disminuye la tasa en un 68% aproximadamente. Por cada aumento en el porcentaje de población rural y el porcentaje de NBI, la tasa de LAP disminuye un 2% aproximadamente, **Tabla 4-13**.

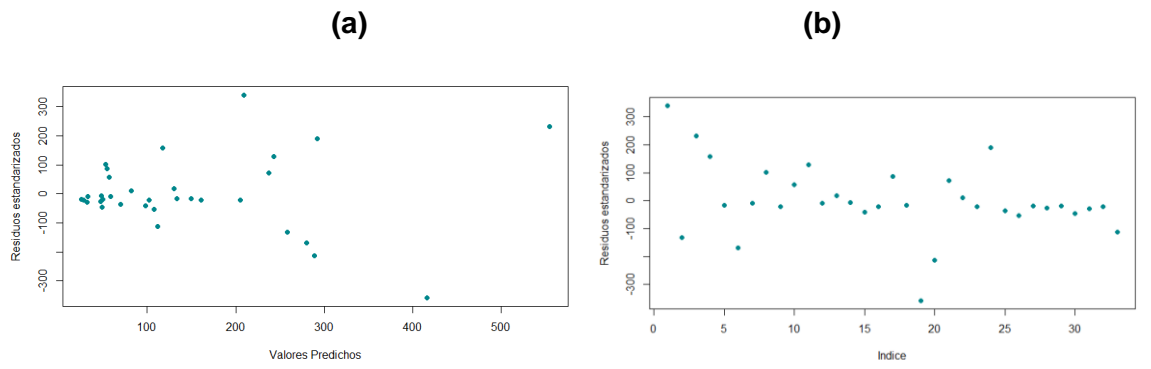
Tabla 4-13. Modelo 1. Tasas de LAP según covariables por departamentos

Variable	Estimador	Error Estándar	Valor T	p
rho	0,32114	0,04986	6,44	9,60E-07 ***
Intercepto	4,77035	0,28287	16,86	3,60E-15 ***
IICA Medio	0,05397	0,03467	1,56	0,1322
IICA Medio-Alto	0,0612	0,06219	0,98	0,3345
IICA Alto	0,23738	0,07342	3,23	0,0034 **
IICA-Muy Alto	-1,1375	0,1046	-10,87	5,70E-11 ***
% población rural	-0,01532	0,00131	-11,7	1,20E-11 ***
% NBI	-0,02569	0,00177	-14,49	1,20E-13 ***

En la **figura 4-36** se observa que los residuos y los valores predichos tienen una distribución aleatoria.

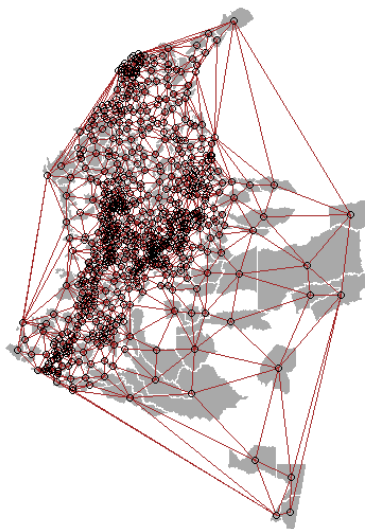
Figura 4-36: Diagnósticos del modelo 1: a. Valores Predichos vs residuos Estandarizados, b. *Index plot*

76 Distribución espacial de las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia aguda pediátrica en niños nacidos durante 2002-2013 según la exposición perinatal a violencia colectiva y pobreza



Para la realización del segundo este modelo, se eliminaron los municipios con registros en ceros. Como se observa en la **figura 4-37**, la matriz de vecindad incluye todos los municipios con algún registro de LAP.

Figura 4-37: Matriz de pesos espaciales según el método de triangulación de Delaunay en los municipios con algún registro de LAP



Modelo 2: *Casos de LAP ~ offset (log (Población total/1e+05)) + IICA + población con más de 150.000 niños + porcentaje población rural + porcentaje NBI **por municipio***

Matriz de pesos: Triangulación de delaunay (61)

AIC: 6147,5

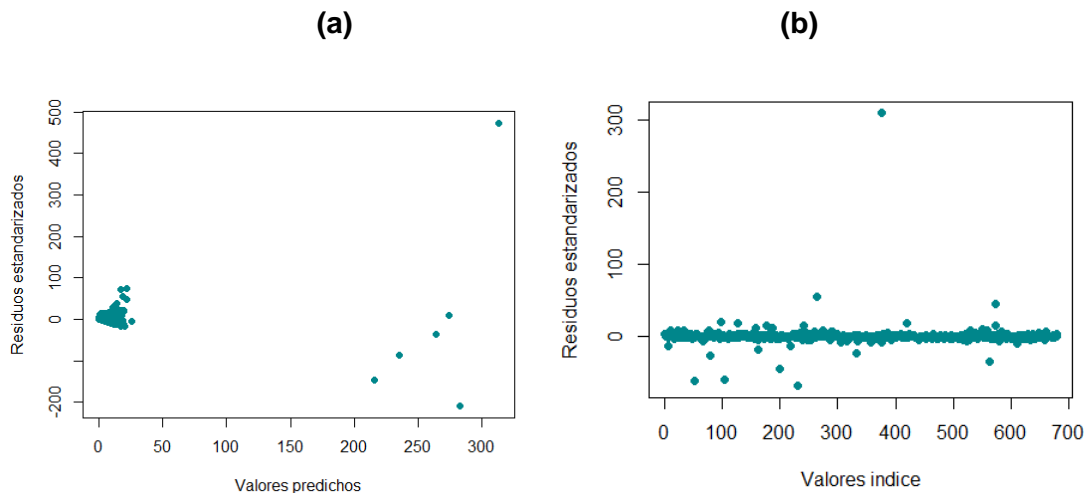
En este modelo se observa que todas las variables fueron estadísticamente significativas. Por cada 0,1 unidades que aumenta el IICA la tasa de LAP aumenta en un 43,8%. Pasar a una población de más de 150.000 niños, aumenta la tasa de LAP en un 29%. Se incluyo esta variable, dado que se observan *outliers* correspondientes a ciudades con esta característica. Por cada unidad que aumenta el porcentaje de la población rural y el porcentaje de NBI la tasa de LAP disminuye un 1%, **tabla 4-14**.

Tabla 4-14. Modelo 2. Tasas de LAP según covariables por municipios con variable dummy poblacional

Variable	Estimador	Error Estándar	Valor T	p
rho	-0,21	0,03	-7,95	8,00E-15 ***
Intercepto	3,64	0,06	63,46	<2e-16 ***
IICA	2,66	0,99	2,69	0,0073 **
Población mayor a 150.000 niños	2,56	0,04	66,10	<2e-16 ***
% población rural	-0,03	0,00	-32,22	<2e-16 ***
% NBI	-0,02	0,00	-13,98	<2e-16 ***

En la **figura 4-38** se observa que los residuos y los valores predichos tienen una distribución aleatoria, sin embargo se encuentran 6 residuos que corresponden a capitales de departamento: Barranquilla, Cartagena, Cúcuta, Medellín, Cali y Bogotá.

Figura 4-38: Diagnósticos del modelo 2: a. Valores Predichos vs residuos Estandarizados, b. *Index plot*,



4.5.2 Mortalidad por LAP

Modelo 3: *Casos de mortalidad por LAP ~ offset (log (Población total/1e+05)) + IICA + porcentaje población rural + porcentaje NBI + porcentaje de cobertura en salud por departamento*

En la **tabla 4-15** se observa que pasar de IICA bajo a medio aumenta la probabilidad de mortalidad en 82% y de bajo a Medio-alto 34%. Pasar a un nivel alto aumenta la probabilidad un 18% y a Muy alto 49%, sin embargo, estos últimos no fueron significativos. Por cada punto porcentual en el que aumente la población rural la tasa de mortalidad disminuye 99% y por cada porcentaje de aumento en la cobertura en salud aumenta la mortalidad en el 1%. El porcentaje de NBI no fue significativo.

AIC: 215,81

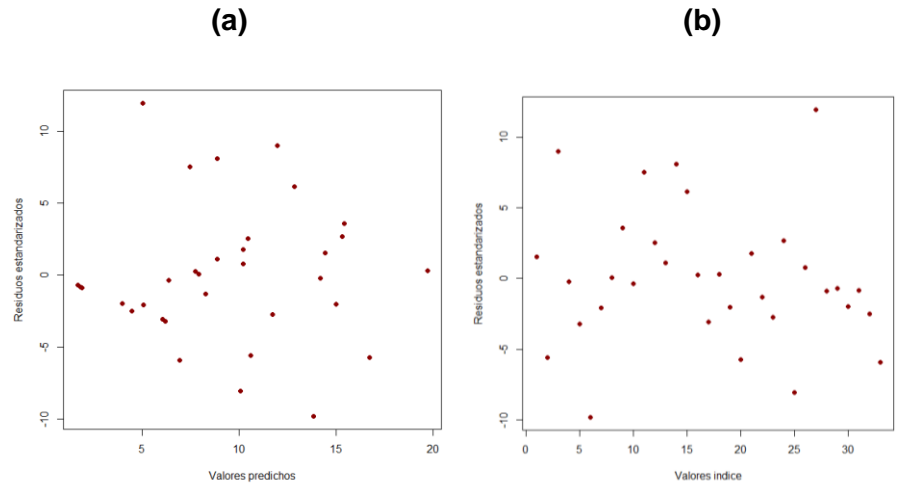
Matriz de pesos: Triangulación de delaunay (61)

Tabla 4-15. Modelo 4. Tasas de mortalidad por LAP según covariables por departamentos

Variable	Estimador	Error Estándar	Valor T	p
rho	0,86	NA	NA	NA
Intercepto	0,17	0,11	1,54	0,138
IICA Medio	0,60	0,16	3,66	0,001 **
IICA Medio-bajo	0,30	0,12	2,57	0,017 *
IICA Alto	0,17	0,27	0,61	0,546
IICA-Muy Alto	0,40	0,22	1,87	0,074 .
% población rural	-0,01	0,00	-3,77	0,001 ***
% NBI	0,00	0,00	-0,19	0,848
% Cobertura en salud	0,01	0,00	10,69	0,000 ***

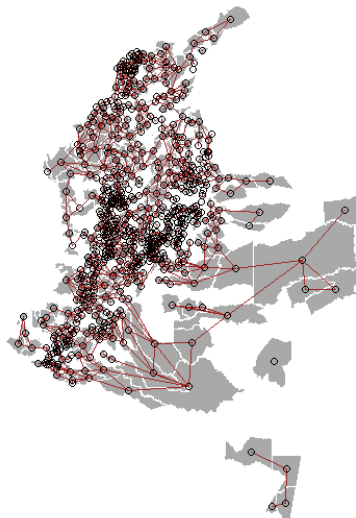
En la **figura 4-39** se observa que los residuos y los valores predichos tienen una distribución aleatoria.

Figura 4-39: Diagnósticos del modelo 4: a. Valores Predichos vs residuos Estandarizados, b. *Index plot*



Para la realización del modelo 6, se eliminaron los municipios con registros en ceros de la tasa de LAP y no los de mortalidad, debido a que se pierde las relaciones espaciales. Como se observa en la **figura 4-42**, la mejor matriz de vecindad seleccionada fue la tipo torre.

Figura 4-40: Matriz de pesos espaciales tipo torre en los municipios con algún registro de mortalidad por LAP



Modelo 4: Casos de mortalidad por LAP ~ offset (log (Población total/1e+05)) + IICA + población >150.000 niños + porcentaje población rural + porcentaje NBI + porcentaje de cobertura en salud **por municipio**

En el modelo se observa que todas las variables fueron estadísticamente significativas. Se encontró que por cada 0,1 unidad que aumenta el IICA la tasa de mortalidad por LAP aumenta 57,7% aproximadamente. Nacer en una ciudad con más de 150.000 niños aumenta en un 13% la tasa de mortalidad por LAP. Esta variables se incluyó debido a que también se presentaron los *outliers* del modelo anterior. Por cada unidad que aumenta el porcentaje de población rural la tasa de mortalidad disminuye en 3%.

Por cada unidad de aumento del porcentaje de NBI la tasa de mortalidad disminuye en un 3% aproximadamente. Por cada unidad de aumento del porcentaje en la cobertura en salud se aumenta la tasa de mortalidad en 1%, **tabla 4-19**.

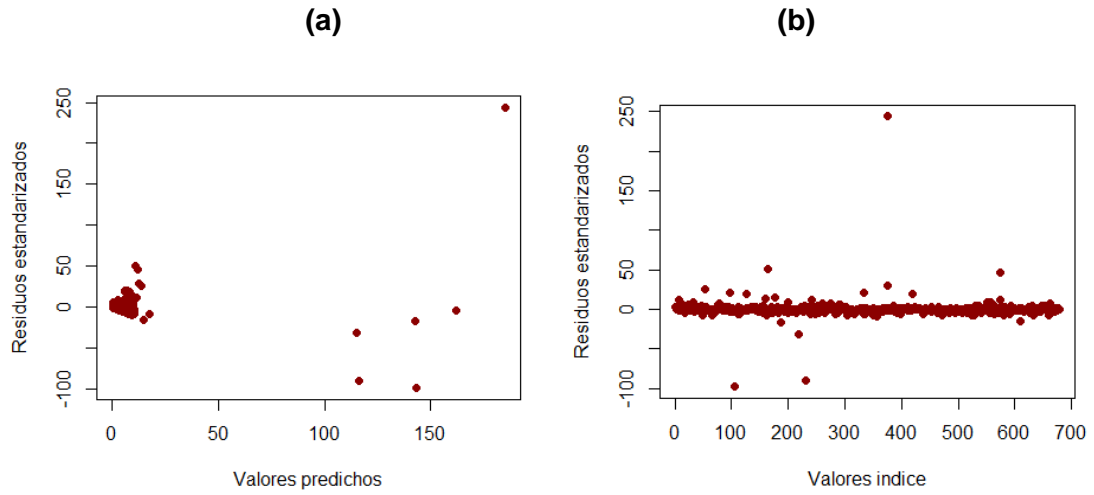
AIC= 5272,165

Tabla 4-16. Modelo 4. Tasas de mortalidad LAP según covariables por municipios incluyendo la variable dummy de población mayor a 150.000 niños

Variable	Estimador	Error Estándar	Valor T	p	
rho	-0,24	0,03	-8,69	2,0E-16	***
Intercepto	3,48	0,14	24,54	2,0E-16	***
IICA	4,56	1,31	3,49	5,2E-04	***
% población rural	-0,03	0,00	-24,73	2,0E-16	***
Población >150.000 niños	2,57	0,06	46,58	2,0E-16	***
% NBI	-0,02	0,00	-12,18	2,0E-16	***
% Cobertura en salud	-0,01	0,00	-3,51	4,7E-04	***

En la **figura 4-44** se observa que los residuos y los valores predichos tienen una distribución aleatoria. Los residuos se distribuyen en su mayor parte normal. Se observan 6 *outliers*, que corresponden a las ciudades de Villavicencio, Medellín, Cartagena, Cali, Bucaramanga y Bogotá.

Figura 4-41: Diagnósticos del modelo 4: a. Valores Predichos vs residuos Estandarizados, b. *Index plot*



5. Discusión y conclusiones

La leucemia aguda pediátrica incluye la leucemia linfocítica y la leucemia mieloide aguda según establece el protocolo del INS(79) y se considera como caso confirmado aquellos que tienen un diagnóstico histológico en medula ósea de hallazgos compatibles con estas patologías(66).

Este trabajo, busco iniciar una aproximación del análisis de la violencia colectiva y variables de inequidad en salud como factores que pudieran explicar la presencia de clúster de las tasas de incidencia y mortalidad por LAP, al caracterizar la cohorte retrospectiva de niños nacidos durante el 2002 a 2013 que corresponde a los años de conflicto armado que permitieron la creación del IICA, el cual permite clasificar a los departamentos y municipios de Colombia según la intensidad de este hecho(55). Se realizó la búsqueda de los casos de LAP desde el inicio la notificación obligatoria en 2008 hasta 2016, que hubieran nacido durante el periodo en estudio.

La media de incidencia para esta cohorte fue mayor en niños que en niñas. La distribución espacial de los casos se concentró en el centro del país y la amazonia, siendo llamativo los casos en niños ubicados en la Orinoquia en la estratificación por sexo. La mortalidad en esta cohorte se encontró fue mayor en niños. La distribución espacial en Colombia abarca las zonas centrales, pero llama la atención el compromiso también de las zonas de la amazonia y algunos departamentos y municipios de la Orinoquia.

La letalidad más elevada, que alcanza cifras hasta 33%, se concentró en las zonas del Caribe, Amazonia y Orinoquia. Se encontraron 24 municipios con letalidad del 100%.

Al realizar el análisis bivariado, se encontraron 9 departamentos y 19 municipios generadores clúster de LAP por el conflicto armado, ubicados en 11 zonas de alto IICA. Esta variable también generó centros de clúster en 8 departamentos y 11 municipios para

la tasa de mortalidad por LAP. En total 159 municipios tuvieron tasas de Mortalidad elevadas y fueron clasificados con IICA Alto o muy Alto.

Las variables de NBI y porcentaje de población rural, generaron clúster tanto departamental como a nivel municipal para la tasa de incidencia de LAP, en zonas de la amazonia, Orinoquia, caribe y pacífico. En el caso de la tasa de mortalidad, estas variables fueron generadores de clúster en 85 municipios. La cobertura en salud baja fue uno de los generadores de clúster predominantemente en la amazonia y pacífico colombiano.

Las covariables estudiadas son generadoras de cambios crónicos en los niveles de estrés, en situaciones que van desde la pobreza que modifica la estimulación neuroendocrina y la nutrición, hasta el conflicto armado, con reacciones de supervivencia que elevan los niveles de catecolaminas(41). Al encontrar que estas variables tienen diferentes grados de distribución espacial y que los clúster pueden solaparse o diferir según las zonas, se realizaron modelos autorregresivos espaciales, para saber la fuerza de asociación de estas aglomeraciones con las variables estudiadas.

Se encontró que le IICA a nivel departamental y municipal aumenta las tasas de incidencia de LAP. En caso de la mortalidad por LAP el IICA fue mayor cuando se realizó el análisis por municipio. La variable de porcentaje de NBI explica que la tasa de incidencia y mortalidad disminuye con los niveles de pobreza, esto puede ser secundario a que las zonas con NBI alto, tienden a ser zonas rurales, con mortalidad secundaria a patologías agudas derivadas del saneamiento ambiental(81). Este último hecho se correlaciona también con la disminución de la tasas de LAP derivada de la proporción de población en área rural.

El aumento del porcentaje de la cobertura en salud aumenta las tasas de mortalidad, que puede ser secundario a que las tasas de mortalidad son mayores en lugares de referencia, que por lo general tienen mejor acceso a los servicios de alta complejidad que manejan esta patología.

Llama la atención que en análisis de los diagnósticos de estas regresiones a nivel municipal, se encontró como *outliers* 6 municipios que corresponden a ciudades con más de 150.000 niños, las cuales son lugares que no pueden explicarse con las variables de

los modelos iniciales. Al agregar como variable el vivir en una zona con más de 150.000 niños, persiste las asociaciones descritas, y genera un riesgo de incidencia de 12% y mortalidad del 10%.

Debido a que es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia(82), su caracterización a través de la búsqueda de factores de activación de oncogenes por variables ambientales es una aproximación preventiva que podría repercutir en su incidencia, dado el carácter modificable de su naturaleza(35). Los factores ambientales, también pueden tener un efecto en la mortalidad, ya sea disminuyendo la supervivencia por retraso en la atención que incluye el diagnóstico, tratamiento y seguimiento, o que sea un mecanismo de severidad que modifique la historia natural de la enfermedad(12).

La exposición perinatal a situaciones estresantes crónicas en un contexto que incluye el conflicto colectivo, la pobreza, las condiciones de ruralidad y la cobertura en salud, podrían ser desencadenantes de la estimulación pro-oncogénica del primer *hit*, y que la perpetuación de este estímulo lleve al segundo *hit* con el consecuente desarrollo del cáncer(28).

Dada la naturaleza multicausal de la leucemia, no se contó con otros factores que pueden modificar la asociación causal de la presencia de clúster, como la exposición a radiaciones ionizantes(11), sustancias como mercurio(83) o pesticidas (11) como el glifosato(84), por lo que se invita a ampliar la investigación en esta área.

Una de fortalezas de este estudio, es la utilización del método de la epidemiología y estadística espacial para evaluar el impacto de los factores sociales y ambientales en las enfermedades crónicas de poblaciones específicas, con evidencia que puede apoyar políticas de salud pública(85). Este estudio es pionero en la búsqueda de asociación de variables de violencia colectiva con la leucemia aguda pediátrica, tanto en Colombia como en el mundo, a través de la utilización de modelos de regresión de Poisson autorregresivos espaciales y utilización de matrices de vecindad para el manejo de la autocorrelación geográfica de los datos (64).

El conflicto armado en Colombia se ha catalogado como uno de los más prolongados del mundo y ha generado consecuencias que implican alteraciones en la crianza de los niños que se encuentran comprometidos en las zonas de mayor violencia con modificaciones de conductas y adaptación de los valores y sentido del ser humano(52). Esto implica que

durante los eventos agudos de violencia colectiva, se realizan transformaciones adaptativas para convivir en un ambiente de estrés permanente y ajustes biológicos que llevan al desarrollo de leucemia. La transición observada con el acuerdo paz, impacto en la reducción del número de muertes violentas asociadas al conflicto sin embargo, sin embargo la presencia de otros actores en zonas con pobre presencia del estado, hace que las tasas de muertes violentas en Colombia se mantengan(86).

Los resultados de este estudio son un llamado a la continuidad de los esfuerzos hacia la paz en todas las regiones de Colombia, a la mejoría de las condiciones socioeconómicas y los cambios hacia una sociedad equitativa.

Dentro las limitaciones del estudio se encontraron dificultades en la estimación de las tasas dado que el subregistro y la calidad del dato en fuentes secundarias y poblacionales no puede ser controlada completamente. Por otra parte el registro de leucemia obligatorio, se inició en 2008(67), por lo que no se tiene dato del desarrollo de cáncer desde 2002 a 2007. Puede haber subregistro secundario a este hecho.

Finalmente, se puede concluir que el conflicto armado medido con el IICA es un factor asociado a la presencia de clúster de Leucemia Aguda Pediátrica y a mortalidad por LAP a nivel departamental y municipal, ajustado por las necesidades básicas insatisfechas, población en área rural y cobertura en salud. Los efectos sobre la historia natural de la enfermedad a nivel individual y sus interacciones deben estudiarse, pero la modificación de este factor podría disminuir las tasas de Leucemia a nivel poblacional.

A. Anexos: Tablas de incidencia y mortalidad de la cohorte

Tabla 5-1: Tasas de LAP según departamentos y covariables estudiadas

Departamento	Tasa de LAP	IICA	% NBI	% rural
Amazonas	82,89	Bajo	44,41	62,16
Santander	69,89	Bajo	21,93	26,51
Cundinamarca	60,22	Bajo	21,30	35,18
Meta	59,40	Alto	25,03	26,34
Casanare	57,73	Medio	35,55	30,25
Tolima	54,35	Medio Bajo	29,85	33,69
Guainía	53,92	Bajo	60,62	69,16
Caldas	51,92	Medio Bajo	17,76	30,23
Bolívar	51,53	Medio Bajo	46,60	24,75
Valle del Cauca	51,23	Medio Bajo	15,68	13,39
Bogotá, D.C.	50,45	Bajo	9,20	0,22
Huila	50,08	Medio Bajo	32,62	40,33
Quindío	47,89	Bajo	16,20	13,20
Cauca	45,43	Medio	46,62	61,35
Sucre	42,21	Bajo	54,86	35,44
Antioquia	40,47	Medio Bajo	22,96	23,40
Norte de Santander	39,74	Medio	30,43	23,20
Arauca	39,02	Muy Alto	35,91	38,94
Boyacá	38,24	Bajo	30,77	47,34
Risaralda	37,65	Medio Bajo	17,47	22,82
Caquetá	36,28	Muy Alto	41,72	43,95
Vichada	33,17	Medio Bajo	66,95	60,78
Nariño	33,09	Alto	43,79	53,18
Putumayo	30,60	Muy Alto	36,01	55,05
Cesar	28,31	Medio Bajo	44,73	28,44
Córdoba	25,35	Bajo	59,09	49,19
Atlántico	22,38	Bajo	24,74	4,81
Magdalena	15,99	Medio Bajo	47,68	30,13
Chocó	14,52	Medio	79,19	51,68
La Guajira	14,32	Medio Bajo	65,23	45,81
Vaupés	13,65	Medio Bajo	54,77	63,87
Guaviare	8,43	Muy Alto	39,89	46,36
Archipiélago de San Andrés	0,00	Bajo	40,84	28,37

Tabla 5-2: Tasas de mortalidad por LAP según departamentos y covariables estudiadas por departamento

Departamento	Tasa de mortalidad	IICA	% NBI	% rural	% Cobertura
Huila	9,54	Medio Bajo	32,62	40,33	0,88
Meta	8,91	Alto	25,03	26,34	0,77
Santander	8,85	Bajo	21,93	26,51	0,85
Sucre	8,72	Bajo	54,86	35,44	0,86
Valle del Cauca	7,65	Medio Bajo	15,68	13,39	0,86
Bolívar	7,50	Medio Bajo	46,60	24,75	0,85
Cundinamarca	7,45	Bajo	21,30	35,18	0,73
Caquetá	7,26	Muy Alto	41,72	43,95	0,66
Tolima	6,50	Medio Bajo	29,85	33,69	0,71
Cauca	6,16	Medio	46,62	61,35	0,77
Bogotá, D.C.	6,15	Bajo	9,20	0,22	0,88
Putumayo	5,92	Muy Alto	36,01	55,05	0,79
Caldas	5,19	Medio Bajo	17,76	30,23	0,86
Vichada	4,15	Medio Bajo	66,95	60,78	0,82
Córdoba	3,97	Bajo	59,09	49,19	0,74
Antioquia	3,75	Medio Bajo	22,96	23,40	0,87
Quindío	3,36	Bajo	16,20	13,20	0,86
Boyacá	3,27	Bajo	30,77	47,34	0,86
Casanare	3,21	Medio	35,55	30,25	0,86
Guaviare	2,81	Muy Alto	39,89	46,36	0,67
Cesar	2,80	Medio Bajo	44,73	28,44	0,89
Norte de Santander	2,69	Medio	30,43	23,20	0,88
Chocó	2,42	Medio	79,19	51,68	0,70
Nariño	2,33	Alto	43,79	53,18	0,76
Atlántico	2,31	Bajo	24,74	4,81	0,86
Magdalena	2,21	Medio Bajo	47,68	30,13	0,89
La Guajira	2,05	Medio Bajo	65,23	45,81	0,73
Risaralda	1,51	Medio Bajo	17,47	22,82	0,83
Arauca	1,18	Muy Alto	35,91	38,94	0,81
Amazonas	0,00	Bajo	44,41	62,16	0,73
Guainía	0,00	Bajo	60,62	69,16	0,92
Vaupés	0,00	Medio Bajo	54,77	63,87	0,67
Archipiélago de San Andrés	0,00	Bajo	40,84	28,37	0,72

Tabla 5-3: Principales Tasas de LAP según y covariables estudiadas por municipio

Departamento	Municipio	Tasa de LAP	IICA	% NBI	% rural
BOYACA	BOYACA	96,9	Bajo	51,0	91,4
SANTANDER	CHARTA	52,3	Medio	32,4	80,7
SANTANDER	HATO	40,1	Medio Bajo	45,1	67,7
SANTANDER	JORDAN	40,0	Medio Bajo	60,8	94,6
SANTANDER	SAN ANDRES	39,3	Bajo	35,5	71,1
CUNDINAMARCA	VERGARA	39,3	Medio Bajo	52,1	82,7
BOYACA	LA CAPILLA	38,9	Bajo	25,3	66,4
AMAZONAS	PUERTO ARICA (CD)	34,7	Bajo	71,6	100,0
SANTANDER	ZAPATOCA	31,0	Bajo	18,1	38,0
CUNDINAMARCA	PAIME	28,0	Medio Bajo	59,7	90,1
CAUCA	FLORENCIA	27,8	Medio	46,7	78,1
BOYACA	PISBA	26,7	Muy Alto	80,8	76,2
SANTANDER	PUERTO PARRA	26,5	Medio Bajo	50,9	54,8
BOYACA	ALMEIDA	24,0	Bajo	37,3	86,2
BOYACA	GAMEZA	22,8	Bajo	44,2	71,5
HUILA	NATAGA	22,2	Medio Bajo	42,3	66,8
SANTANDER	EL GUACAMAYO	21,7	Bajo	36,2	81,2
SANTANDER	BETULIA	21,7	Medio Bajo	43,2	78,0
SANTANDER	CEPITA	20,9	Medio Bajo	47,9	75,3
CUNDINAMARCA	AGUA DE DIOS	20,7	Bajo	20,7	23,2
CUNDINAMARCA	CHAGUANI	20,5	Medio	44,1	80,6
ANTIOQUIA	EL SANTUARIO	20,5	Medio Bajo	20,7	22,4
ANTIOQUIA	ANZA	20,1	Medio Bajo	51,3	84,2
BOYACA	CORRALES	20,0	Bajo	27,9	36,7
CAUCA	SUCRE	19,6	Medio Bajo	80,3	84,0
NARIÑO	NARIÑO	19,1	Bajo	40,2	24,5
BOLIVAR	SAN CRISTOBAL	18,9	Bajo	46,0	23,6
AMAZONAS	TARAPACA (CD)	18,5	Bajo	57,9	100,0
VALLE DEL CAUCA	VIJES	18,5	Medio Bajo	21,1	39,2
BOYACA	SATIVANORTE	18,5	Bajo	60,4	78,6
CUNDINAMARCA	COTA	18,3	Bajo	13,9	44,8
ANTIOQUIA	ARMENIA	18,1	Medio Bajo	39,8	65,3
CUNDINAMARCA	SASAIMA	17,8	Medio Bajo	24,8	77,9
SANTANDER	MOGOTES	17,5	Bajo	49,4	67,0
CESAR	GAMARRA	17,5	Bajo	50,5	44,6
TOLIMA	GUAMO	17,2	Medio Bajo	33,9	52,1
SANTANDER	LA PAZ	17,1	Medio Bajo	39,1	85,7
ANTIOQUIA	BURITICA	16,9	Medio Bajo	70,3	78,4
CUNDINAMARCA	SAN FRANCISCO	16,8	Bajo	22,6	65,1
CUNDINAMARCA	LA VEGA	16,7	Medio Bajo	24,8	64,9
CUNDINAMARCA	SOPO	16,4	Bajo	8,9	38,4
HUILA	HOBO	16,4	Medio	32,7	24,2
SANTANDER	CAPITANEJO	16,1	Bajo	46,3	46,5
QUINDIO	BUENAVISTA	15,9	Medio Bajo	22,4	60,1
NARIÑO	CONTADERO	15,5	Bajo	65,4	70,1
CUNDINAMARCA	RICAURTE	15,4	Medio Bajo	36,6	56,5
BOYACA	PAYA	15,4	Alto	82,4	80,4
CUNDINAMARCA	SUTATAUSA	15,4	Bajo	30,0	70,6
CUNDINAMARCA	ANAPOIMA	15,3	Medio Bajo	30,0	57,5
PUTUMAYO	LEGUIZAMO	15,2	Alto	37,8	53,1
ANTIOQUIA	COCORNA	14,9	Muy Alto	36,2	73,6

Tabla 5-4: Principales Tasas de mortalidad por LAP según y covariables estudiadas por municipio

Departamento	Municipio	Tasa de mortalidad	IICA	% NBI	% rural	% Cobertura
SANTANDER	CEPITA	209,21	Medio Bajo	47,90	75,25	0,96
BOYACA	BOYACA	161,55	Bajo	51,01	91,39	0,91
BOYACA	TOPAGA	110,99	Bajo	29,40	64,90	0,73
CUNDINAMARCA	CHAGUANI	102,56	Medio	44,09	80,58	0,61
CUNDINAMARCA	GUAYABETAL	96,25	Medio	31,69	71,39	0,70
BOYACA	CHITARAQUE	71,43	Bajo	47,31	83,22	0,90
CAUCA	FLORENCIA	69,40	Medio	46,74	78,06	0,68
VALLE DEL CAUCA	VERSALLES	63,86	Medio Bajo	18,95	52,84	1,00
BOYACA	BELEN	58,41	Bajo	31,06	51,96	0,76
BOLIVAR	MORALES	56,79	Medio Bajo	63,80	73,24	0,71
ANTIOQUIA	BURITICA	56,34	Medio Bajo	70,30	78,40	0,89
CUNDINAMARCA	VERGARA	56,09	Medio Bajo	52,14	82,66	0,93
SANTANDER	ZAPATOCA	51,68	Bajo	18,11	38,04	0,74
CAUCA	PADILLA	49,63	Medio Bajo	22,17	51,70	0,66
N. DE SANTANDER	CHINACOTA	49,14	Medio Bajo	22,92	34,66	0,64
CUNDINAMARCA	YACOPI	48,90	Medio Bajo	64,73	79,00	0,89
META	PUERTO GAITAN	46,64	Alto	65,47	62,60	1,00
VALLE DEL CAUCA	VIJES	46,27	Medio Bajo	21,15	39,20	0,65
CAUCA	PIAMONTE	46,00	Muy Alto	100,00	92,15	0,89
TOLIMA	FALAN	45,11	Medio Bajo	35,85	81,85	0,54
VALLE DEL CAUCA	LA CUMBRE	44,56	Medio Bajo	22,69	79,17	0,71
CUNDINAMARCA	EL COLEGIO	43,32	Bajo	21,32	62,43	0,73
BOYACA	SOTAQUIRA	43,27	Bajo	37,48	91,73	0,77
ANTIOQUIA	BRICEÑO	42,11	Muy Alto	55,04	74,12	0,78
CUNDINAMARCA	AGUA DE DIOS	41,49	Bajo	20,67	23,19	1,00
HUILA	TESALIA	41,05	Medio Bajo	29,53	44,27	0,88
TOLIMA	CAJAMARCA	40,24	Alto	28,34	51,76	0,69
CALDAS	RISARALDA	40,11	Medio	24,61	59,43	0,87
MAGDALENA	REMOLINO	39,65	Medio Bajo	61,71	36,33	0,89
N. DE SANTANDER	PUERTO SANTANDER	39,57	Medio Bajo	43,36	7,57	0,92
META	LEJANIAS	38,64	Muy Alto	38,39	57,91	0,90
CUNDINAMARCA	ANAPOIMA	38,17	Medio Bajo	29,98	57,55	0,62
CALDAS	BELALCAZAR	37,95	Medio	28,78	56,92	0,85
BOLIVAR	SAN MARTIN DE LOBA	37,56	Medio Bajo	68,93	58,34	0,77
CAUCA	SUAREZ	37,33	Alto	59,51	77,44	0,60
PUTUMAYO	SANTIAGO	36,31	Bajo	39,98	64,40	0,75
ANTIOQUIA	GOMEZ PLATA	35,37	Medio Bajo	39,45	54,60	0,62
SANTANDER	MOGOTES	35,09	Bajo	49,42	67,05	0,79
CUNDINAMARCA	UBALA	34,31	Bajo	49,47	89,41	
CUNDINAMARCA	LA VEGA	33,44	Medio Bajo	24,80	64,89	0,86
QUINDIO	FILANDIA	33,30	Medio Bajo	18,81	49,05	0,86
HUILA	GUADALUPE	32,75	Medio Bajo	36,94	73,61	0,87
NARIÑO	GUACHUCAL	32,74	Bajo	39,89	80,90	0,95
GUAVIARE	CALAMAR	31,05	Muy Alto	28,52	53,99	0,84
BOLIVAR	ZAMBRANO	30,85	Alto	55,92	10,75	0,83
BOLIVAR	CALAMAR	30,48	Bajo	71,99	45,33	0,64
ANTIOQUIA	ANGOSTURA	30,14	Alto	55,16	83,44	0,86
VALLE DEL CAUCA	BOLIVAR	29,93	Medio	30,37	75,47	0,54
PUTUMAYO	SIBUNDOY	29,64	Medio Bajo	20,66	29,89	0,92
CUNDINAMARCA	SIMIJACA	29,60	Bajo	22,05	46,71	0,73
CAQUETA	CARTAGENA DEL CHAIRA	27,03	Muy Alto	51,57	66,24	0,55
CORDOBA	CHINU	26,87	Bajo	53,78	51,33	0,55
CASANARE	MONTERREY	25,91	Medio	27,24	18,37	0,83
SANTANDER	MALAGA	25,62	Bajo	21,24	18,34	0,86
SANTANDER	CIMITARRA	25,33	Medio Bajo	45,74	62,06	0,73
TOLIMA	LERIDA	25,05	Medio	27,35	21,10	0,78

PUTUMAYO	PUERTO CAICEDO	23,87	Muy Alto	41,38	69,07	0,80
VALLE DEL CAUCA	BUGALAGRANDE	23,58	Medio	21,31	45,97	0,87
ANTIOQUIA	ANORI	23,31	Muy Alto	48,14	63,73	0,82

A. Anexo B: Modelos

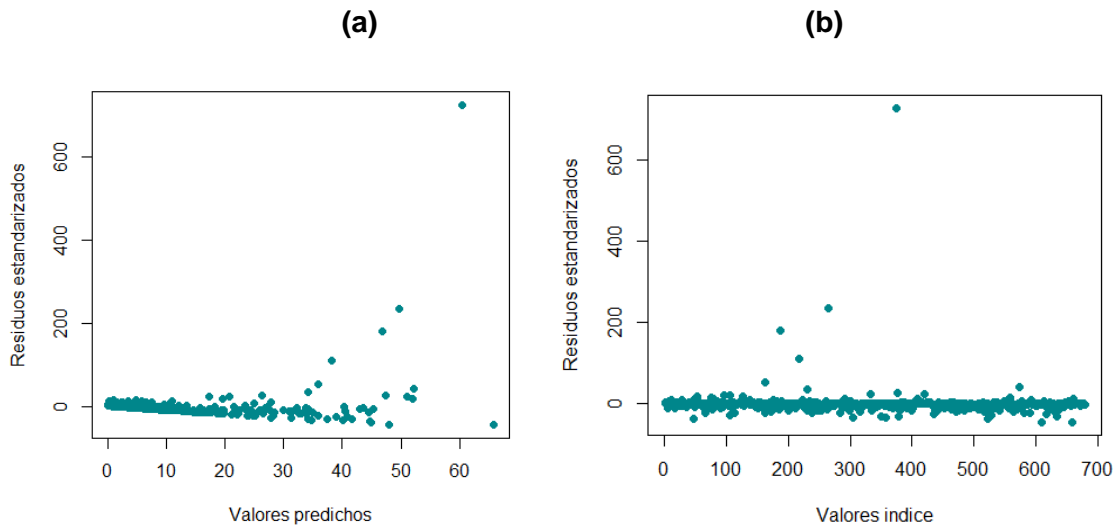
Modelo a: Casos de LAP ~ offset (log (Población total/1e+05)) + IICA + % población rural + % NBI *por municipio*

AIC: 6625,784

Tabla 5-5. Modelo 2. Tasas de LAP según covariables por municipios

Variable	Estimador	Error Estándar	Valor T	p
rho	-0,20	0,02	-11,10	<2e-16 ***
Intercepto	4,64	0,04	109,40	<2e-16 ***
IICA	4,69	1,02	4,60	0,00 ***
% población rural	-0,04	0,00	-52,20	<2e-16 ***
% NBI	-0,03	0,00	-21,90	<2e-16 ***

Figura 5-1: Diagnósticos del modelo 2: a. Valores Predichos vs residuos Estandarizados, b. *Índex plot*



Modelo b: Casos de LAP ~ offset (log (Población total/1e+05)) + IICA + % población rural + % NBI *por municipio sin las 6 ciudades principales*

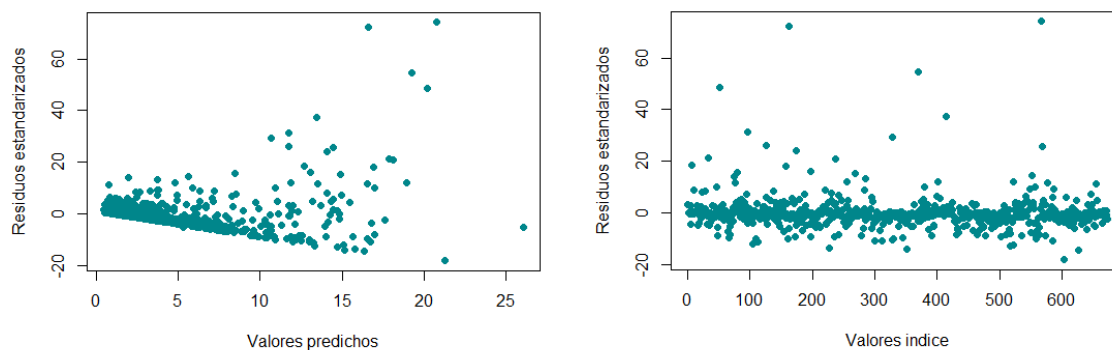
AIC: 4569.26

Matriz de pesos: Triangulación de delaunay (61)

Tabla 5-6. Modelo 3. Tasas de LAP según covariables por municipios sin las 6 ciudades outliers

Variable	Estimador	Error Estándar	Valor T	p
rho	-0,23	0,03	-7,89	0,00 ***
Intercepto	3,52	0,06	59,23	< 2e-16 ***
IICA	3,06	0,98	3,13	0,00 **
% población rural	-0,03	0,00	-32,68	< 2e-16 ***
% NBI	-0,01	0,00	-10,93	< 2e-16 ***

Figura 5-2: Diagnósticos del modelo 2: a. Valores Predichos vs residuos Estandarizados, b. *Index plot*,



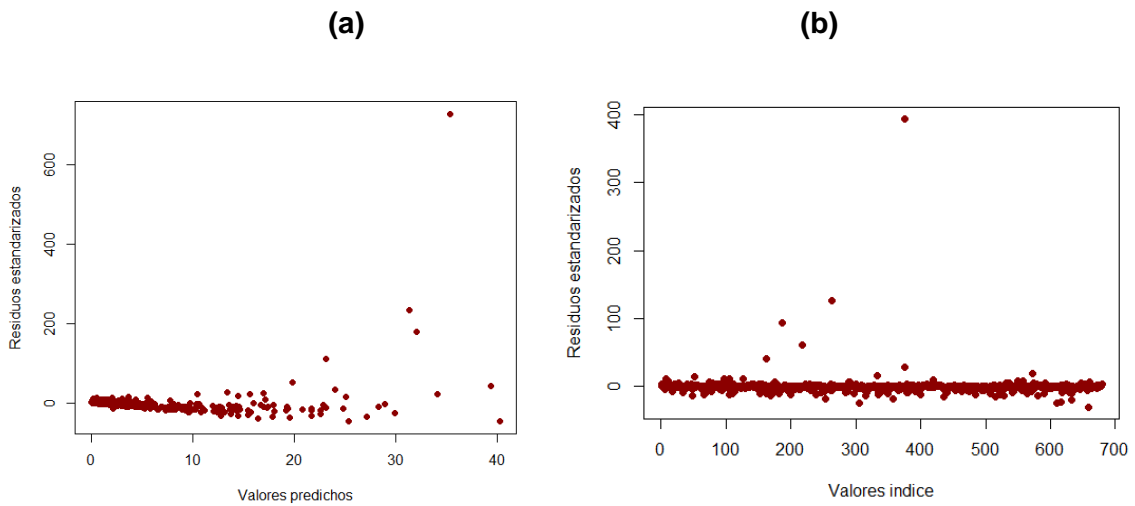
Modelo c: Casos de mortalidad por LAP ~ offset (log (Población total/1e+05)) + IICA + % población rural + % NBI + % de cobertura en salud **por municipio**

AIC= 5801.9

Tabla 5-7. Modelo 4. Tasas de mortalidad LAP según covariables por municipios

Variable	Estimador	Error Estándar	Valor T	p
rho	-0,15798	0,02012	-7,85	1,60E-14 ***
Intercepto	2,65198	0,1388	19,11	< 2e-16 ***
IICA	3,20992	1,43818	2,23	0,026 ***
% población rural	-0,04245	0,00118	-36,02	< 2e-16 ***
% NBI	-0,02636	0,0017	-15,5	< 2e-16 ***
% Cobertura en salud	0,01459	0,00144	10,15	< 2e-16 ***

Figura 5-3: Diagnósticos del modelo 4: a. Valores Predichos vs residuos Estandarizados, b. *Index plot*, c. Grafica de cuantiles de los residuos

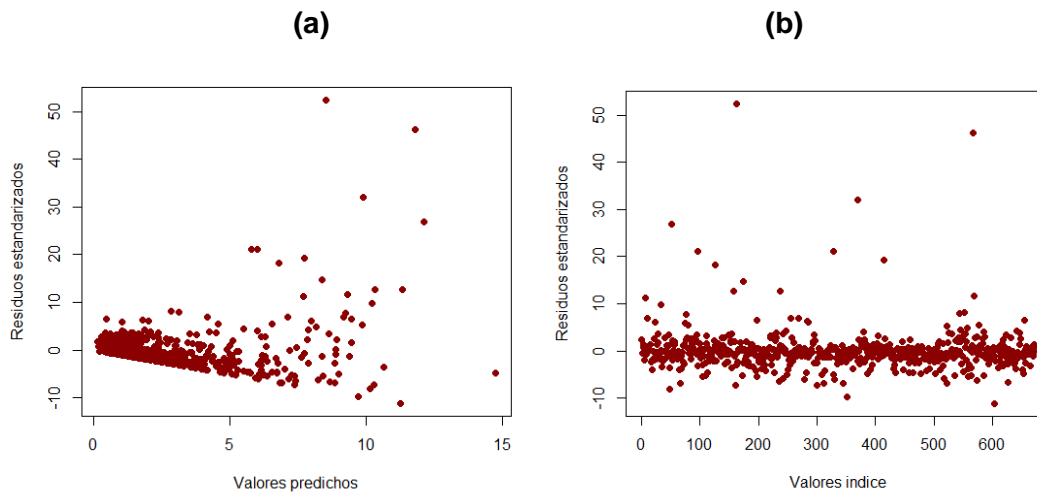


Modelo d: Casos de mortalidad por LAP ~ offset (log (Población total/1e+05)) + IICA + % población rural + % NBI + % de cobertura en salud **por municipio sin los 6 outliers**

AIC: 3913,944

Variable	Estimador	Error Estándar	Valor T	p
rho	-0,30	0,05	-5,62	0,00 ***
Intercepto	2,59	0,16	16,14	< 2e-16 ***
IICA	4,65	1,28	3,63	0,00 ***
% población rural	-0,03	0,00	-23,79	< 2e-16 ***
% NBI	-0,02	0,00	-8,39	0,00 ***
%cobertura en salud	0,00	0,00	2,15	0,03 *

Figura 5-4: Diagnósticos del modelo 4: a. Valores Predichos vs residuos Estandarizados, b. *Index plot*



Bibliografía

1. Childhood Cancer Statistics [Internet]. CureSearch for Children's Cancer. [citado 26 de abril de 2015]. Disponible en: <http://curesearch.org/Childhood-Cancer-Statistics>
2. St. Jude Children's Research Hospital. Survival rates tables [Internet]. 2012. Disponible en: http://www.partnersinhope.org/survival_rates201205.pdf
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M. Cancer Statistics Review, 1975-2012 - SEER Statistics [Internet]. 2012 [citado 26 de abril de 2015]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/
4. Ribeiro RC, Pui C-H. Saving the Children — Improving Childhood Cancer Treatment in Developing Countries. *N Engl J Med*. 26 de mayo de 2005;352(21):2158-60.
5. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition. 2015. 2015;64.
6. de la Hoz F, Duran MEM, García OEP, Bonilla HQ, González M. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública CANCER INFANTIL.
7. Torrado M, Camargo M, Pineda N, Bejarano D. Estado del arte sobre la primera infancia en el conflicto. *Save Child* Cánada Colomb Huellas Confl En Prim Infancia Bogotá Rev Número. 2009;
8. Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffetta P. Social inequalities and cancer. IARC Oxford; 1997.
9. Arias S. Inequidad y cáncer: una revisión conceptual. *Fac Nac Salud Pública*. 2009;27(3):341-8.
10. Cajamarca MRE. Por ser niña situación de las ni as en Colombia 2012. Editorial desconocida; 2012. 159 p.
11. Sch z J, Erdmann F. Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. *Arch Med Res*. 2016;47(8):607-14.
12. Sprehn GC, Chambers JE, Saykin AJ, Konski A, Johnstone PAS. Decreased cancer survival in individuals separated at time of diagnosis: critical period for cancer pathophysiology? *Cancer*. 1 de noviembre de 2009;115(21):5108-16.

13. Sood AK, Bhatti R, Kamat AA, Landen CN, Han L, Thaker PH, et al. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 de enero de 2006;12(2):369-75.
14. CEPAL N, UNICEF. Mortalidad en la niñez: una base de datos de América Latina desde 1960. 2011;
15. Programa de Las Naciones Unidas para el Desarrollo. PNUD | Objetivos de desarrollo del Milenio | Objetivo 1 [Internet]. [citado 8 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.undp.org/spanish/mdg/goal1.shtml>
16. Kliegman RM, Stanton BMD, Schor NF, Geme JS, Behrman RE. Nelson. Tratado de pediatría + ExpertConsult + acceso WEB en español. Elsevier España; 2012. 4595 p.
17. Unicef. Estado mundial de la infancia 2008.(s/f). Monit Situac Niños Mujeres Base Datos. 2008;
18. Jaimes Sanabria, M MSe C. Analisis de la situación de salud (ASIS) Colombia, 2015. 2015.
19. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia 2007-2011. 2015. 2015;1:148.
20. Grau Rubio C. Impacto psicosocial del cáncer infantil en la familia. 2002;
21. Shi L, Singh DA. Delivering health care in America. Jones & Bartlett Learning; 2014.
22. Hanly P, Soerjomataram I, Sharp L. Measuring the societal burden of cancer: The cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. *Int J Cancer*. 2015;136(4):E136-45.
23. Elkin EB, Bach PB. Cancer's Next Frontier: Addressing High and Increasing Costs. *JAMA*. 17 de marzo de 2010;303(11):1086-7.
24. Merletti F, Galassi C, Spadea T. The socioeconomic determinants of cancer. *Environ Health*. 5 de abril de 2011;10(Suppl 1):S7.
25. Gurney JG, Krull KR, Kadan-Lottick N, Nicholson HS, Nathan PC, Zebrack B, et al. Social outcomes in the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de mayo de 2009;27(14):2390-5.
26. Barrera M, Shaw AK, Speechley KN, Maunsell E, Pogany L. Educational and social late effects of childhood cancer and related clinical, personal, and familial characteristics. *Cancer*. 15 de octubre de 2005;104(8):1751-60.
27. Dama E, Maule MM, Mosso ML, Alessi D, Ghisleni M, Pivetta E, et al. Life after childhood cancer: marriage and offspring in adult long-term survivors--a population-based study in the Piedmont region, Italy. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. noviembre de 2009;18(6):425-30.

28. Greaves M. Childhood leukaemia. *BMJ*. 2 de febrero de 2002;324(7332):283-7.
29. Paltiel O, Harlap S, Deutsch L, Knaanie A, Massalha S, Tiram E, et al. Birth weight and other risk factors for acute leukemia in the Jerusalem Perinatal Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. junio de 2004;13(6):1057-64.
30. Schüz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol*. agosto de 1999;28(4):631-9.
31. Endicott AA, Morimoto LM, Kline CN, Wiemels JL, Metayer C, Walsh KM. Perinatal factors associated with clinical presentation of osteosarcoma in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. junio de 2017;64(6).
32. Moyeda IXG, Sánchez BM, Cervantes DMO, Vega HAR. Relación entre maltrato fetal, violencia y sintomatología depresiva durante el embarazo de mujeres adolescentes y adultas: un estudio piloto. *Psicol Salud*. 2013;23(1):83-95.
33. Berkman LF, Kawachi I. *Social Epidemiology*. Oxford University Press; 2000. 414 p.
34. McDonald PG, Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, et al. A biobehavioral perspective of tumor biology. *Discov Med*. diciembre de 2005;5(30):520-6.
35. Hamer M, Tanaka G, Okamura H, Tsuda A, Steptoe A. The effects of depressive symptoms on cardiovascular and catecholamine responses to the induction of depressive mood. *Biol Psychol*. enero de 2007;74(1):20-5.
36. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*. mayo de 1998;14(4):245-58.
37. Williamson DF, Thompson TJ, Anda RF, Dietz WH, Felitti V. Body weight and obesity in adults and self-reported abuse in childhood. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. agosto de 2002;26(8):1075-82.
38. Anda RF, Butchart A, Felitti VJ, Brown DW. Building a framework for global surveillance of the public health implications of adverse childhood experiences. *Am J Prev Med*. julio de 2010;39(1):93-8.
39. Danese A, McEwen BS. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol Behav*. 12 de abril de 2012;106(1):29-39.
40. Broyles ST, Staiano AE, Drazba KT, Gupta AK, Sothorn M, Katzmarzyk PT. Elevated C-Reactive Protein in Children from Risky Neighborhoods: Evidence for a Stress Pathway Linking Neighborhoods and Inflammation in Children. *PLoS ONE*

- [Internet]. 25 de septiembre de 2012 [citado 8 de mayo de 2017];7(9). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3458094/>
41. Nilsson MB, Armaiz-Pena G, Takahashi R, Lin YG, Trevino J, Li Y, et al. Stress hormones regulate interleukin-6 expression by human ovarian carcinoma cells through a Src-dependent mechanism. *J Biol Chem*. 12 de octubre de 2007;282(41):29919-26.
 42. Braveman P, Gruskin S. Defining equity in health. *J Epidemiol Community Health*. 1 de abril de 2003;57(4):254-8.
 43. World Health Organization. Constitution of the World Health Organization, as adopted by the International Health Conference, New York, 19–22 June 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948. WHO Geneva Switz. 1948;
 44. Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Díaz F. Coqueluche grave: Estado del arte. *Rev Chil Infectol*. 2012;29:290-306.
 45. NU Cepal. Panorama Social de America Latina 2008 [Internet]. 2008 [citado 8 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.cepal.org/es/publicaciones/1229-panorama-social-america-latina-2008>
 46. World Development Indicators | The World Bank [Internet]. [citado 8 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://wdi.worldbank.org/table/1.3#>
 47. Bhatia S. Disparities in cancer outcomes: lessons learned from children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. junio de 2011;56(6):994-1002.
 48. Bhatia S. Influence of race and socioeconomic status on outcome of children treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr*. febrero de 2004;16(1):9-14.
 49. Austin MT, Hamilton E, Zebda D, Nguyen H, Eberth JM, Chang Y, et al. Health disparities and impact on outcomes in children with primary central nervous system solid tumors. *J Neurosurg Pediatr*. noviembre de 2016;18(5):585-93.
 50. Hillis S, Mercy J, Amobi A, Kress H. Global Prevalence of Past-year Violence Against Children: A Systematic Review and Minimum Estimates. *Pediatrics*. 25 de enero de 2016;peds.2015-4079.
 51. Hillis SD, Mercy JA, Saul JR. The enduring impact of violence against children. *Psychol Health Med*. abril de 2017;22(4):393-405.
 52. Cely DMF. ¡ Basta ya! Colombia: memorias de guerra y dignidad. *Hist Soc Colomb*. 2014;(26):274-81.

53. Schüz J, Deltour I, Krestinina LY, Tsareva YV, Tolstykh EI, Sokolnikov ME, et al. *In utero* exposure to radiation and haematological malignancies: pooled analysis of Southern Urals cohorts. *Br J Cancer*. enero de 2017;116(1):126-33.
54. Elliott P, Wartenberg D. Spatial Epidemiology: Current Approaches and Future Challenges. *Environ Health Perspect*. junio de 2004;112(9):998-1006.
55. Departamento Nacional de Planeación – Grupo de Proyectos Especiales. Índice de Incidencia del conflicto armado [Internet]. 2017 [citado 13 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.dnp.gov.co/politicas-de-estado/politica-de-atencion-a-victimas/Paginas/Construcci%C3%B3n-de-paz-y-postconflicto.aspx>
56. Principles of Epidemiology | Lesson 3 - Section 2 [Internet]. [citado 21 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ophss/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section2.html>
57. Basic Mapping [Internet]. [citado 21 de febrero de 2019]. Disponible en: http://geodacenter.github.io/workbook/3a_mapping/lab3a.html
58. Contiguity-Based Spatial Weights [Internet]. [citado 21 de febrero de 2019]. Disponible en: http://geodacenter.github.io/workbook/4a_contig_weights/lab4a.html
59. Serrano RM, Valcarce EV. Técnicas econométricas para el tratamiento de datos espaciales: la econometría espacial. Edicions Universitat Barcelona; 2000. 168 p.
60. Modelado de relaciones espaciales—ArcGIS Pro | ArcGIS Desktop [Internet]. [citado 21 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://pro.arcgis.com/es/pro-app/tool-reference/spatial-statistics/modeling-spatial-relationships.htm>
61. Bivand RS, Pebesma E, Gómez-Rubio V. Applied Spatial Data Analysis with R [Internet]. 2.ª ed. New York: Springer-Verlag; 2013 [citado 17 de marzo de 2019]. (Use R!). Disponible en: <https://www.springer.com/la/book/9781461476177>
62. Global Spatial Autocorrelation (1) [Internet]. [citado 21 de febrero de 2019]. Disponible en: http://geodacenter.github.io/workbook/5a_global_auto/lab5a.html
63. Local Spatial Autocorrelation (1) [Internet]. [citado 21 de febrero de 2019]. Disponible en: http://geodacenter.github.io/workbook/6a_local_auto/lab6a.html
64. Lambert DM, Brown JP, Florax RJGM. A two-step estimator for a spatial lag model of counts: Theory, small sample performance and an application. *Reg Sci Urban Econ*. 1 de julio de 2010;40(4):241-52.
65. Instituto Nacional de Salud | Colombia Bienvenid@ [Internet]. [citado 21 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Paginas/Inicio.aspx>
66. De la Hoz F, Martínez Duran M, Pacheco García O, Quijada Bonilla H. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública: LEUCEMIAS [Internet]. 2014. Disponible en: <http://www.saludpereira.gov.co/attachments/article/352/PRO%20Leucemias.pdf>

67. Ministerio de la Protección Social. Circular 008 de 2008 por la cual se establece el sistema de vigilancia centinela de casos probables y confirmados de leucemias agudas.
68. Estimación y proyección de población nacional, departamental y municipal total por área 1985-2020 [Internet]. [citado 13 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion>
69. Necesidades básicas insatisfechas (NBI) [Internet]. [citado 13 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/pobreza-y-condiciones-de-vida/necesidades-basicas-insatisfechas-nbi>
70. Cobertura en salud Colombia 2008 [Internet]. [citado 13 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/CoberturasdelR%C3%A9gimenSubsidiado.aspx>
71. Darmofal D. Spatial Analysis for the Social Sciences. Cambridge University Press; 2015. 263 p.
72. SIVIGILA. Sistema de Vigilancia en Salud Pública [Internet]. [citado 14 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://portalsivigila.ins.gov.co/sivigila/index.php>
73. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Estadísticas Vitales [Internet]. [citado 9 de diciembre de 2011]. Disponible en: http://www.dane.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=73&Itemid=119
74. Facultad de Medicina UNAL. Convenio especial de cooperación científica y técnica entre el Instituto Nacional de Salud y la Universidad Nacional de Colombia [Internet]. [citado 23 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://medicina.bogota.unal.edu.co/convocatorias/file/134-instituto-nacional-de-salud-inas>
75. Documentation | GeoDa on Github [Internet]. [citado 17 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://geodacenter.github.io/documentation.html>
76. Home [Internet]. RStudio. [citado 1 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.rstudio.com/>
77. Bienvenido al proyecto QGIS! [Internet]. [citado 17 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.qgis.org/es/site/>
78. sarpoisson: Spatial Autoregressive Poisson Model in gregmacfarlane/sppois: Spatial Autoregressive Poisson Modeling [Internet]. [citado 18 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://rdr.io/github/gregmacfarlane/sppois/man/sarpoisson.html>

79. Insituito Nacional De Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Cancer infantil [Internet]. 2014. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Cancer%20Infantil.pdf>
80. LaRussaA. Childhood Blood Cancer Facts and Statistics [Internet]. 2015 [citado 15 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.lls.org/http://llsorg.prod.acquia-sites.com/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview/facts-and-statistics/childhood-blood-cancer-facts-and-statistics>
81. Hansen C, Paintsil E. Infectious Diseases of Poverty in Children: A Tale of Two Worlds. *Pediatr Clin North Am.* febrero de 2016;63(1):37-66.
82. Jiménez MÁC, Vargas LCO, Arenas ER, Mattos AS. Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda en pediatría: incidencia, mortalidad y asociaciones causales. *Rev SALUD UIS* [Internet]. 2007 [citado 26 de abril de 2015];39(2). Disponible en: <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/428>
83. Yorifuji T, Tsuda T, Kawakami N. Age standardized cancer mortality ratios in areas heavily exposed to methyl mercury. *Int Arch Occup Environ Health.* agosto de 2007;80(8):679-88.
84. Martínez A, Reyes I, Reyes N. Cytotoxicity of the herbicide glyphosate in human peripheral blood mononuclear cells. *Biomédica.* 1 de diciembre de 2007;27(4):594-604.
85. Roquette R, Painho M, Nunes B. Spatial epidemiology of cancer: a review of data sources, methods and risk factors. *Geospatial Health.* 08 de 2017;12(1):504.
86. Naghavi M, Marczak LB, Kutz M, Shackelford KA, Arora M, Miller-Petrie M, et al. Global Mortality From Firearms, 1990-2016. *JAMA.* 28 de agosto de 2018;320(8):792-814.