

Análisis espacial de la incidencia de leucemia linfoide aguda en niños de Villa Clara, 2000-2019

Spatial analysis of the incidence of acute lymphoid leukemia in children of Villa Clara, 2000-2019

Noira Durán Morera¹* <https://orcid.org/0000-0002-7416-9058>

Aimé Rosario Benítez Molina² <https://orcid.org/0000-0003-1736-7485>

Tamara Cedré Hernández² <https://orcid.org/0000-0001-8054-8233>

Brian Álvarez Durán³ <https://orcid.org/0009-0004-5852-690X>

Rigoberto Fimia Duarte⁴ <https://orcid.org/0000-0001-5237-0810>

Evelyn Tejeda Castañeda⁵ <https://orcid.org/0000-0001-7292-0090>

¹ Hospital Provincial Ginecobstétrico Universitario "Mariana Grajales", Villa Clara, Cuba.

² Hospital Provincial Pediátrico Universitario «José Luis Miranda», Villa Clara, Cuba.

³ Policlínico docente «Capitán Roberto Fleites», Villa Clara, Cuba.

⁴ Facultad de Tecnología de la Salud y Enfermería, Villa Clara, Cuba.

⁵ Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Villa Clara, Cuba

*Autor para la correspondencia: (noiduranmorera@gmail.com)

RESUMEN

Introducción. El conocimiento del origen de la leucemia linfoide aguda es limitado; se necesita información que permita la búsqueda acertada del factor etiológico.

Objetivo. Determinar la distribución espacial de la incidencia de leucemia linfoide aguda en niños de la provincia de Villa Clara, entre los años 2000 y 2019.

Métodos: Se realizó un estudio epidemiológico, descriptivo, poblacional. Los datos se obtuvieron de Registros de población y Registro Nacional de Cáncer. Se aplicó la técnica

de *Kulldorff*; a través del Programa SaTScan, con la opción de análisis retrospectivo puramente espacial.

Resultados: La tasa de incidencia promedio anual fue de 2,1 por 100 000. Los niños de 0 a 4 años, y de ellos, los procedentes del área costera tuvieron tasas de 4,8 y 8,1, respectivamente; estos últimos, 2,36 veces mayor que los del área no costera. En los niños de 0 a 4 años, los conglomerados incluyeron cinco de los seis municipios costeros; el de mayor significancia ($p=0,100$) en Corralillo y Quemado de Güines, tuvo una tasa de 14,6 por 100 000. Se realizaron conjeturas respecto a la posible etiología.

Conclusiones: El riesgo de enfermar es mayor en niños procedentes del área costera de la provincia; este patrón se observa con marcada nitidez en la población de 0 a 4 años. Un factor natural o antropogénico, favorecido por condiciones existentes en esa área geográfica, en interacción con características biológicas individuales, propias de los primeros años de la vida, pudiera estar presente en la etiología de la enfermedad.

Palabras clave: leucemia linfocítica aguda; análisis espacial;

ABSTRACT

Introduction. Knowledge of the origin of acute lymphoid leukemia is limited; information is needed to allow the correct search for the etiological factor.

Objective. To determine the spatial distribution of acute lymphoid leukemia in children from Villa Clara, between 2000 and 2019.

Methods: A population-based descriptive epidemiological study was conducted. Data were obtained from the Population Registry and the National Cancer Registry. The *Kulldorff* technique was applied through the SaTScan Program, with the option of purely spatial retrospective analysis.

Results: The average annual incidence rate was 2.1 per 100,000. In children from 0 to 4 years old, and of these, those from the coastal area had rate of 4.8 and 8.1, respectively, the latter 2.36 times higher than those of the non-coastal area. In children from 0 to 4 years old, the clusters included five of the six coastal municipalities; the most significant in Corralillo and Quemado de Güines, had a rate of 14,6 por 100000. Conjectures were made regarding the possible etiology.

Conclusions: The risk of getting sick is higher in children from the coastal area of the province; this pattern is observed with marked clarity in the population aged 0 to 4 years old. A natural or anthropogenic factor, favored by existing conditions in that geographical area, in interaction with individual biological characteristics, typical of the first years of life, could be present in the etiology of the disease.

Keywords: acute lymphoid leukemia; spatial analysis

Recibido: 10/04/2024

Aceptado: 16/09/2024

Introducción

Las leucemias se definen como un grupo heterogéneo de enfermedades malignas en las que anomalías genéticas en una célula hematopoyética originan una proliferación clonal desregulada de células. La consecuencia es una alteración de la función normal de la médula ósea y, en última instancia, una insuficiencia medular. Las leucemias agudas se clasifican en linfoides (LLA) y mieloides (LMA). ⁽¹⁾

Se desconoce la causa de la LLA, aunque varios factores genéticos y ambientales están asociados a leucemia en niños. Varias investigaciones publicadas de acumulaciones geográficas de casos hacen sospechar que los factores ambientales pueden incrementar la incidencia de la enfermedad. Se plantea la exposición a contaminantes, a radiaciones naturales o provocadas por el hombre, con fines diagnósticos y terapéuticos e infecciones por virus. Se enfatiza en que, condiciones cercanas al nacimiento, incluso durante la vida intrauterina pudieran ser parte de la génesis de la enfermedad. ^(1, 2, 3)

A partir del análisis espacial, es posible identificar áreas de mayor aglomeración de casos que los esperados, estos conglomerados o clústeres tienen su explicación en las variaciones temporoespaciales de los propios factores etiológicos que aún se desconocen, de manera que la búsqueda de factores de riesgo se hace más acertada a

partir de detectar sus «huellas» en el espaciotiempo. En el estudio de la enfermedad, se ha hecho un amplio uso de la metodología de análisis espacial, en aras de hacer más acertada la presunción de su etiología. (4,5,6,7,8,9,10,11,12)

Las leucemias son las neoplasias malignas más frecuentes en niños y constituyen el 31 % de todos los cánceres en menores de 15 años. La LLA representa el 77 % de los casos y es más frecuente en los primeros años de vida, fundamentalmente entre los dos y cuatro años de edad. En Cuba, esta leucemia representa el 70,6% entre las agudas. (1,13)

A partir de datos obtenidos en el Servicio de Hematología del Hospital Pediátrico Provincial "José Luis Miranda" se conoció que, entre 2000 y 2019 fueron diagnosticados 75 casos de LLA de 0 a 18 años de edad, procedentes de la provincia de Villa Clara, de ellos 36 de 0 a 4 años y 39 de 5 a 18 (48 y 52 %, respectivamente); en la totalidad de los casos la edad mediana al momento del diagnóstico fue de cinco años.

Villa Clara está ubicada en la región central de Cuba, limita al norte con el Océano Atlántico; al este, sur y oeste, con otras provincias del país. La integran trece municipios y de ellos seis, forman la franja costera: Corralillo, Quemado de Güines, Sagua la Grande, Encrucijada, Camajuaní y Caibarién.

La provincia ha tenido logros en el seguimiento de los casos diagnosticados con LLA, a partir del perfeccionamiento de los esquemas terapéuticos, que no difieren del resultado del contexto clínico epidemiológico mundial; (13,14,15) no obstante, la enfermedad tiene un peso importante en la morbilidad y mortalidad en niños, al tiempo que el conocimiento acerca de los factores etiológicos aun es limitado.

En Villa Clara, existen antecedentes de investigaciones sobre la distribución espaciotemporal de la incidencia del cáncer en niños y en particular en la forma aguda de la leucemia. (5,16) Los resultados indican una posible distribución desigual de los determinantes del cáncer y en particular de la leucemia, a partir de la identificación de mayor incidencia en el área geográfica costera que constituye, además, la más nórdica de la provincia. En este contexto, no se conoce de manera particular, la distribución del riesgo de enfermar de LLA en niños.

Este estudio tiene como objetivo, determinar la distribución espacial de la incidencia de LLA en niños de la provincia de Villa Clara, entre los años 2000 y 2019

Métodos

Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo poblacional, entre los años 2000 y 2019, en la provincia de Villa Clara. Se incluyó la población de 0 a 18 años, agrupada por municipios. Los datos se obtuvieron a partir de registros ya existentes: Registro de población de la Oficina Provincial de Estadística e Información y Registro Nacional de Cáncer. Los datos fueron procesados en los programas Microsoft Excel 2016 y SaTScan versión 10.1⁽¹⁷⁾

Se hizo uso de la técnica de Kulldorff, para identificar conglomerados espaciales de altas tasas de incidencia. Se trabajó con el modelo de distribución Poisson y la opción de análisis retrospectivo puramente espacial.

Para los conglomerados resultantes se obtuvieron las unidades espaciales incluidas (municipios) y los siguientes estadígrafos: casos observados, casos esperados, tasa de incidencia, riesgo relativo (RR) y la significación estadística (p) asociada.

Para el análisis comparativo de la incidencia de la enfermedad por estratos de edad y por áreas geográficas de procedencia, se realizaron cálculos de la tasa de incidencia promedio anual, casos esperados y RR, con las propias ecuaciones implícitas en el referido programa.

Ecuación 1: Tasa de incidencia promedio anual: $TI_{(promedio\ anual)} = \frac{c_{promedio\ anual}}{p_{promedio\ anual}} * 10^n$

Ecuación 2: Casos esperados: $e = p_{(promedio\ anual)} * \frac{c}{P_{promedio\ anual}}$

Ecuación 3: Riesgo relativo: $RR = \frac{c/e}{(C-c)/(C-e)}$

donde: c: número de casos en i; p: población en i; C: número total de casos; P: población total

La investigación se realizó en estricto apego a los principios de la bioética; cuenta con la aprobación del Comité de ética de la dirección municipal de salud en Santa Clara.

Resultados

Durante los veinte años de estudio fueron diagnosticados con LLA en Villa Clara, 75 niños de 0 a 18 años, para una tasa de incidencia promedio anual de 2,1 por 100 000; de ellos, 36 de 0 a 4 años, con una tasa de incidencia de 4,8; lo que resultó 3,49 veces superior a lo observado en los pertenecientes al estrato de 5 a 18 años. (tabla 1).

Tabla 1. Incidencia de LLA en niños por estratos de edad. Villa Clara. 2000 - 2019

Estratos de edad	Población promedio anual	Casos observados	Casos esperados	Tasa de incidencia*
0 a 4 años	37 406	36	16	4,8
5 a 18 años	141 524	39	59	1,4
Total	178 930	75	...	2,1

*Tasa de incidencia promedio anual por 100 000 habitantes

RR: Grupos de edad 0 a 4 años-5 a 18 años= 3,49

En la tabla 2 se particulariza este análisis según el área geográfica de procedencia. Se diagnosticaron 32 casos en el área costera, con una tasa de incidencia de 3,0 por 100 000 habitantes, lo que resultó 1,76 veces superior a lo observado en el área no costera. Por su parte, en los niños de 0 a 4 años, el riesgo de enfermar en el área costera fue de 8,1 por 100 000 habitantes; 2,36 veces más que el de los procedentes del área no costera, que tuvo una tasa de incidencia promedio anual de 3,4. Entre los niños de 5 a 18 años, la tasa en el área costera fue 1,33 veces superior a la del área no costera; con tasas de 1,7 y 1,3, respectivamente.

Tabla 2. Incidencia de LLA en niños por estratos de edad y área geográfica de procedencia.

Villa Clara. 2000 - 2019

Estratos de edad	Área geográfica de procedencia	Población promedio anual	Casos observados	Casos esperados	Tasa de incidencia*	RR [†]
0 a 4 años	Costera	11 122	18	11	8,1	2,36
	No costera	26 284	18	25	3,4	
5 a 18 años	Costera	41 962	14	12	1,7	1,33
	No costera	99 562	25	27	1,3	
Total	Costera	53084	32	22	3,0	1,76
	No costera	125 846	43	53	1,7	

*Tasa de incidencia promedio anual por 100 000 habitantes

†RR Área geográfica de procedencia costera-no costera

Al análisis anterior se integró una exploración espacial, para determinar la existencia de conglomerados de altas tasas de incidencia de la enfermedad y su inclusión en una u otra de las áreas geográficas antes referidas (tabla 3).

Tabla 3. Distribución espacial de la incidencia de LLA en niños por estratos de edad. Villa Clara. 2000 a 2019

Estratos de edad	Estratos de edad	Estratos de edad	Estratos de edad	Estratos de edad	Estratos de edad	Estratos de edad	Estratos de edad	Estratos de edad
0 a 4 años	1	Corralillo Quemado de Güines	2 391	7	2	14,6	3,54	0,100
	2	Encrucijada Camajuaní Caibarién	6 118	9	6	7,4	1,70	0,880
5 a 18 años	1	Caibarién	6 807	5	2	3,7	2,91	0,417
	2	Quemado de Güines Sagua la Grande Santo Domingo Ranchuelo	33 377	14	9	2,1	1,81	0,608
	3	Placetas	11 188	5	3	2,1	1,60	0,992
Total	1	Corralillo Quemado de Güines	11 315	10	5	4,4	2,28	0,290
	2	Caibarién	8 678	8	4	4,6	2,34	0,393

*Tasa de incidencia promedio anual por 100 000 habitantes

En la totalidad de los niños, el patrón de distribución solo incluyó municipios del área geográfica costera. Fueron observados dos conglomerados que revelaron exceso de casos; el más significativo ($p=0,290$) circunscrito a los municipios de Corralillo y Quemado de Güines, y otro secundario ($p=0,393$) correspondiente al municipio de Caibarién, con tasas de 4,4 y 4,6, respectivamente.

En el estrato de 0 a 4 años se observaron dos conglomerados, que se extendieron a cinco de los seis municipios del área geográfica costera. La agrupación más cercana a la significación estadística ($p=0,100$) se localizó en los municipios de Corralillo y Quemado de Güines, con tasa de 14,6 por 100 000 (3,54 veces superior al resto del

territorio). Se constató otro conglomerado secundario ($p=0,880$) correspondiente a los municipios de Encrucijada, Camajuaní y Caibarién. Por su parte, en la población de 5 a 18 años, los conglomerados de altas tasas incluyeron municipios costeros y no costeros; el más significativo de todos en el municipio de Caibarién ($p=0,417$).

El patrón característico de la población total de niños en la provincia, limitado a municipios costeros, se observó de manera más nítida en la población de 0 a 4 años, con mayor riesgo en el extremo noroeste y extensión a casi toda la franja costera. Entre los niños de 5 a 18 hubo mayor riesgo en el extremo noreste de la costa, pero las áreas de alto riesgo se observaron en municipios de ambas áreas geográficas (figuras 1 y 2).

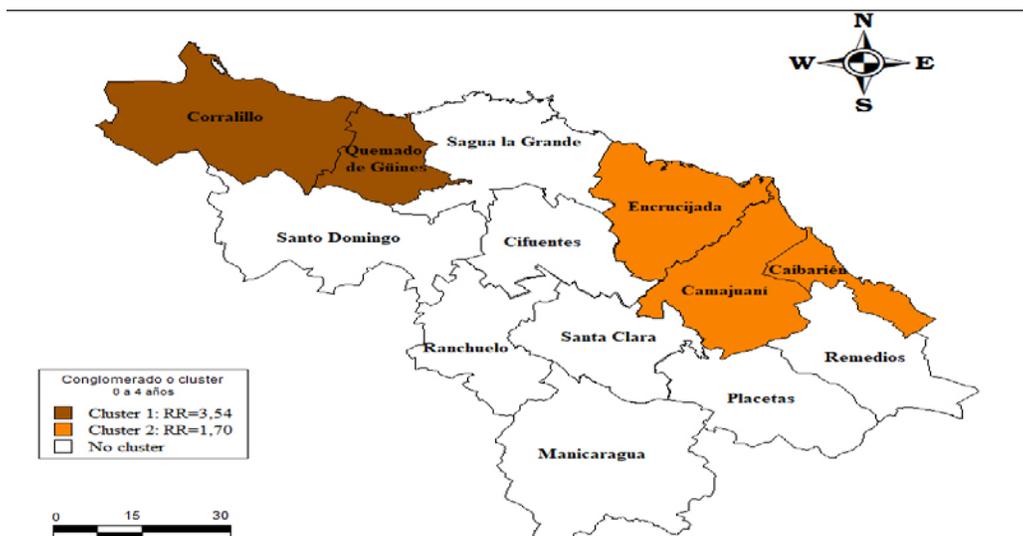


Fig.1. Distribución espacial de la incidencia de LLA en niños de 0 a 4 años. Villa Clara. 2000 – 2019.

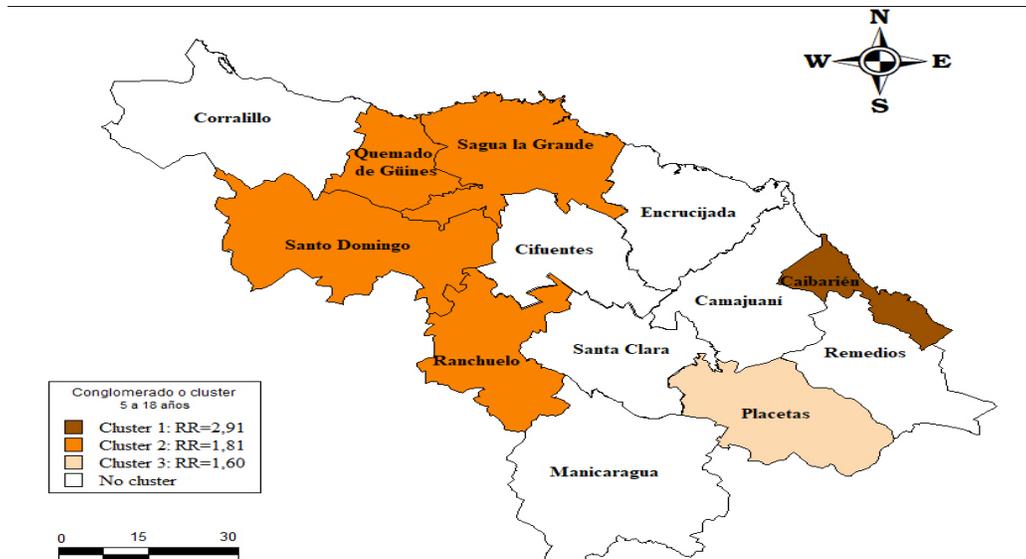


Fig.2. Distribución espacial de la incidencia de LLA en niños de 5 a 18 años. Villa Clara. 2000 – 2019.

Discusión

Los últimos informes de la Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud en Cuba muestran que, en 2018, la incidencia de LLA en menores de 20 años alcanzó una tasa de 3,1 por 100 000. ⁽¹⁸⁾ El riesgo de enfermarse en Villa Clara, en niños de 0 a 18 años, resultó inferior; sin embargo, en la población de 0 a 4 años, y dentro de ella, en los procedentes del área costera, las tasas ascendieron considerablemente. En el área circunscrita a los municipios de Corralillo y Quemado de Güines, en el extremo noroeste de la provincia hubo un aumento muy notable del riesgo en la población de 0 a 4 años.

Con relación a lo anterior, llama la atención que el patrón de distribución geográfica desigual de la incidencia de LLA en los niños la provincia de Villa Clara, se observó con marcada nitidez en niños de 0 a 4 años. En última instancia, los factores ambientales favorecen la aparición de la enfermedad en interacción con rasgos individuales. Las características propias de los primeros años de vida, pueden propiciar mayor expresión de la enfermedad en ese grupo de edad.

La capacidad inmunológica en relación con la edad, toma especial relevancia entre las

condiciones que pueden crear un estado de susceptibilidad a un agente productor de la enfermedad. En la patogenia de la LLA se ha propuesto la «hipótesis adrenal» que plantea que las infecciones en los primeros años de vida, inducen cambios en el eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal y causan una disminución en los niveles de cortisol, que se hacen insuficientes para eliminar las células dañadas. ⁽¹⁹⁾ Por su parte, la «teoría en dos pasos» planteada por Greaves, propone que la leucemogénesis se inicia en la vida intrauterina, donde se genera un clon preleucémico encubierto. Después del nacimiento, en los primeros días y meses, las exposiciones microbianas pueden ser protectoras, pero en su ausencia, las infecciones posteriores a esta etapa producen mutaciones secundarias críticas que conducen a la leucemia manifiesta. ⁽²⁰⁾

Estudios realizados en Villa Clara en los últimos años, en torno a la incidencia de cáncer en niños y de leucemia aguda en particular, indican la existencia de mayor riesgo estas enfermedades en el área costera. ^(5, 16) Su población pudiera estar expuesta a factores ambientales naturales propios. No se accedió a otros estudios en el país que ofrezcan información relacionada con una distribución geográfica desigual de la incidencia de LLA en niños.

En el contexto de la propia provincia, se han realizado estudios dirigidos al análisis espacial de defectos congénitos con inclusión de los folato-sensibles; los conglomerados más significativos fueron detectados en el área que incluye los municipios de Corralillo y Quemado de Güines. ^(21, 22) Se conoce que, en el origen de la LLA, similar al de los defectos congénitos, se produce una interacción genoma-ambiente; la presencia de un genotipo exagera el efecto del factor de riesgo ambiental. ^(20, 23) La coincidencia de los resultados conduce a pensar en la existencia de un factor ambiental común en la génesis de estas alteraciones y de la LLA en niños.

Aunque Greaves, en su larga carrera dedicada a dilucidar la génesis de la enfermedad, enfatiza en las infecciones, no descarta que el riesgo de padecerla se exacerbe por factores dietéticos. Se han realizado investigaciones que indican que la deficiencia de ácido fólico también ha sido considerada como factor predisponente de la leucemia en niños. ^(20, 24)

Por otra parte, el área limitada a los municipios de Corralillo y Quemado de Güines, se caracteriza por tener como actividad económica fundamental la agricultura, con uso frecuente de herbicidas, plaguicidas y otros productos con ese fin, que constituyen fuentes de exposición.

A nivel internacional, se han publicado múltiples estudios con el empleo de la metodología espacial en los que, finalmente, es infrecuente que se establezca un vínculo entre el inusual incremento de la leucemia y una exposición determinada, pero se formulan hipótesis en torno a su etiología (exposición a contaminantes, radiaciones, infecciones, etc.). No siempre los conglomerados geográficos de altas tasas tienen significación estadística, sin embargo, los investigadores no desestiman esa información. Estas constituyen áreas de mayor riesgo y se sugiere mantener la vigilancia. (6, 7, 8, 9, 10, 11,12)

Estudios recientes han indagado en la asociación de conglomerados de altas tasas de LLA en niños y las variables climáticas. Estas investigaciones, aunque son incipientes, pueden ofrecer información más orientadora en la búsqueda de factores etiológicos ambientales cambiantes con el clima. (25)

De manera particular, en una investigación realizada en Córdoba, Argentina, se identificó un conglomerado espacial de leucemias; su autor enfatiza en el poder de las metodologías que evalúan patrones espaciotemporales como herramientas para hacer foco en áreas o poblaciones donde las tasas de esta enfermedad son inusualmente altas y las reconoce como un primer paso metodológico para generar nuevas investigaciones sobre la etiología. (8)

En este sentido, los resultados del presente estudio, no permiten establecer vínculos causales; sin embargo, no constituyen un fin en sí mismo y dan paso a hacer conjeturas en torno al factor etiológico, dado que su distribución espacial debe corresponder con el patrón de distribución espacial de la incidencia de la enfermedad.

Los factores ambientales más importantes que se presumen en la aparición de la LLA, constituyen exposiciones que pudieran estar provistas de una estructura espacial bien definida; es por ello que, en el análisis del posible factor etiológico de la LLA en niños de la provincia se sugiere considerar los siguientes aspectos.

No es descartable la existencia de fuentes naturales contaminantes insospechadas en el área geográfica de mayor incidencia, como el suelo, el aire y el agua, con inclusión de acuíferos subterráneos; asimismo, la actividad industrial y agrícola, propia de esta área, que conduce a diferencias en la composición y el grado de contaminación del aire y el agua, debe ser considerada en sucesivos estudios de causalidad.

Otro elemento a considerar es el déficit de ácido fólico en las madres durante la gestación, no solo a partir de la no ingestión como suplemento, sino por la carencia de esta vitamina en los vegetales que constituyen su fuente natural.

La diferencia del clima entre el norte y el sur de la provincia, puede propiciar condiciones desiguales favorecedoras de algún proceso contribuyente a la etiología (infecciones, exposición a contaminantes, radiaciones u otros).

Es de señalar que, los niveles de electrificación, la ubicación de vías de alta tensión, transformadores eléctricos, entre otros, en distintas áreas de la provincia, pudieran influir en el patrón de distribución de la enfermedad, sin embargo, Santa Clara, el municipio más urbanizado, no está incluido en el área geográfica de mayor riesgo. La accesibilidad desigual a los servicios de salud con diferencias en el registro de casos nuevos de la enfermedad, debe ser desestimado; no es sugerente la existencia de subregistros dada la amplia cobertura de la asistencia médica en el contexto estudiado. Se concluye que, el riesgo de enfermar de LLA es mayor en niños procedentes del área costera de la provincia; este patrón se observa con marcada nitidez en la población de 0 a 4 años. Un factor natural o antropogénico, favorecido por condiciones existentes en esa área geográfica particular, en interacción con características biológicas individuales, propias de los primeros años de la vida, pudiera estar presente en la etiología de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Tubergen DG, Bleyer A, Ritchey AK, Friehling E. Leucemias. En: Kliegman RM, Stanton BF, Geme III JW, Schor NF. Nelson. Tratado de Pediatría. 20.^a ed. España: Elsevier; 2016. p. 2545- 9.

2. Onyije FM, Olsson A, Baaken D, Erdmann F, Stanulla M, Wollschläger D, et al. Environmental Risk Factors for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: An Umbrella Review. *Cancers*. 2022;14(2): 382. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14020382>.
3. Schmidt JA, Hornhardt S, Erdmann F, Sánchez García I, Fischer U, Schuz J, et al. Risk factors for childhood leukemia: radiation and beyond. *Front Public Health*. 2021;9:805757. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.805757>.
4. Antó Boqué JM, Sunyer Deu J. La epidemiología ambiental. En: Martínez Navarro F, Antó JM, Castellanos PL, Gili M, Marset P, Navarro V. *Salud Pública*. La Habana: Ciencias Médicas; 2009. p. 259-71.
5. Durán Morera N, Alegret Rodríguez M, Batista Hernández N, Botello Ramírez E, Cedré Hernández T, Hernández González G. Exploración espaciotemporal del riesgo de enfermar de leucemia aguda en niños. *Rev Cubana Salud Pública*. 2016 [citado 06/10/22];42(4):536-46. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v42n4/spu05416.pdf>
6. Rahimi Pordanjani S, Kavousi A, Mirbagheri B, Shahsavani A, Etemad K. Temporal trend and spatial distribution of acute lymphoblastic leukemia in Iranian children during 2006-2014: a mixed ecological study. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020057. DOI: <https://doi.org/10.4178/epih.e2020057>.
7. Francis S, Selvin S, Yang W, Buffler PA, Wiemels JL. Unusual space-time patterning of the Fallon, Nevada leukemia cluster: Evidence of an infectious etiology. *Chem Biol Interact*. 2012;196(3):102-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2011.02.019>.
8. Agost L. Análisis de conglomerados espacio-temporales de incidencia del cáncer pediátrico en la provincia de Córdoba, Argentina (2004-2013). *Arch. argent. pediatr*. 2016;114(6):534-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.534>
9. Starko Francis S, Enders C, Hyde R, Gao X, Wang R, Ma X, et al. Spatial-Temporal cluster análisis of childhood cáncer in California. *Epidemiology*. 2020;31(2):214-23. DOI: <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001121>.

10. Konstantinoudis G, Kreis C, Ammann RA, Niggli F, Kuehni CE, Spycher BC, et al. Spatial clustering análisis of childhood leukaemia in Switzerland: A nationwide study. *Int J Cancer*. 2017; 141:1324-32. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.30832>
11. Rodríguez-Villamizar LA, Rojas Díaz MP, Acuña Merchan LA, Moreno-Corzo FE, Ramírez Barbosa P. Space-time clustering of childhood leukemia in Colombia: a national study. *BMC Cancer*. 2020;20(1):48. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6531-2>.
12. Solarte Y, Rodríguez-Villamizar LA, Bravo LE. Spacetime analysis of childhood Acute Lymphocytic Leukemia in Cali, Colombia, 2000-2015. *Rev Colomb Cancerol*. 2022 [citado 08/12/22];26(2). Disponible en: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/download/795/635>
13. Machín García SA, Leblanch Fernández CC, García Caraballoso MB, Escalona Vives Y, Álvarez Molina I, Plá Del Toro MJ, et al. Caracterización de las leucemias en niños en Cuba (2006-2015). *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2020 [citado 06/12/22];36(1):e1103. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1103>.
14. García Caraballoso MB, Cedré Hernández T, Martínez Cárdenas L. Repercusión del desarrollo científico técnico en la supervivencia de pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda. *Acta Méd Cent*. 2020 [citado 14/07/22];14(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272020000100126
15. Querol Betancourt N, Chávez Isla MI, Leblanch Fernández CC, Jiménez Portuondo N. Caracterización clínicoepidemiológica y supervivencia de pacientes menores de 19 años con leucemia. *MEDISAN*. 2021 [citado 07/12/22];25(1):26-40. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192021000100026&lng=es
16. Alfonso Carrazana E. Caracterización a nivel individual y poblacional del cáncer en la infancia. Villa Clara. 2008-2017 [tesis]. Villa Clara: Universidad de Ciencias Médicas; 2020.

17. Kulldorff M. SaTScan™ user guide for version 10.1. 2022 [citado 15/10/22]. Disponible en: https://www.satscan.org/cgi-bin/satscan/register.pl/SaTScan_Users_Guide.pdf?to=process_userguide_download
18. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud. 2021. La Habana: MINSAP;2022. [Citado 03/10/22]. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estadistico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>
19. Azevedo-Silva F, Camargo B, Pombo-de-Oliveira MS. Implications of infectious diseases and the adrenal hypothesis for the etiology of childhood acute lymphoblastic leukemia. Braz J Med Biol Res. 2010;43(3):226-9. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2010007500011>.
20. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. Nat Rev Cancer. 2018;18(8):471-84. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0015-6>.
21. Taboada Lugo N, Herrera Martínez M, Hernández González G, Ledesma Hernández H. Spatiotemporal distribution of non-syndromic orofacial clefts in Villa Clara Province, Cuba, 2013–2018. MEDICC Rev. 2021;23(2):27. DOI: <https://doi.org/10.37757/MR2021.V23.N2.8>.
22. Taboada Lugo N, Herrera Martínez M, Hernández González G, Ledesma Hernández H. Geospatial and temporal clustering of folic acid-sensitive congenital defects in Villa Clara province, Cuba. Biomedical J Sci Techn Res. 2020;29(5):22818-26. DOI: <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2020.29.004865>
23. Travieso Tellez A, Campo Díaz MC. Contribución del genoma y el ambiente en el desarrollo de la leucemia aguda infantil. Rev Cienc Méd Pinar del Río. 2017 [citado 14/02/23];21(4):480-7. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1561-31942017000400006>.
24. Cantarella CD, Ragusa D, Giammanco M, Tosi S. Folate deficiency as predisposing factor for childhood leukaemia: a review of the literature. Genes Nutr. 2017;12:14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12263-017-0560-8>.

25. Rahimi Pordanjani S, Kavousi A, Mirbagheri B, Shahsavani A, Etemad K. Spatial analysis and geoclimatic incidence of acute lymphoblastic leukemia in Iran during 2006-2014: An environmental epidemiological study. Environ Res. 2021;202:111662. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111662>.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Contribución de autoría

Conceptualización: Noira Durán Morera

Curación de datos: Noira Durán Morera, Aimé Benítez Molina, Tamara Cedré Hernández

Análisis formal: Noira Durán Morera, Aimé Benítez Molina, Tamara Cedré Hernández

Investigación: Noira Durán Morera, Aimé Benítez Molina, Tamara Cedré Hernández, Brian Álvarez Durán, Rigoberto Fimia Duarte, Evelyn Tejeda Castañeda

Metodología: Noira Durán Morera, Aimé Benítez Molina, Brian Álvarez Durán

Administración del proyecto: Noira Durán Morera

Software: Noira Durán Morera

Supervisión: Noira Durán Morera

Redacción – borrador original: Noira Durán Morera, Brian Álvarez Durán, Rigoberto Fimia Duarte, Evelyn Tejeda Castañeda

Redacción – revisión y edición: Noira Durán Morera, Aimé Benítez Molina, Tamara Cedré Hernández