



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Asociación entre la geolocalización y la incidencia de  
cáncer hepatocelular en los habitantes de las regiones  
de Junín y Pasco durante el periodo 2007-2019**

**TESIS**

Para optar el Grado Académico de Magíster en Epidemiología

**AUTOR**

Jorge Alberto HONLES MELARA

**ASESOR**

Dr. Manuel Hernán IZAGUIRRE SOTOMAYOR

Lima, Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Honles J. Asociación entre la geolocalización y la incidencia de cáncer hepatocelular en los habitantes de las regiones de Junín y Pasco durante el periodo 2007-2019 [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina/Unidad de Posgrado; 2023.

---

## Metadatos complementarios

<b>Datos de autor</b>	
Nombres y apellidos	Jorge Alberto Honles Melara
Tipo de documento de identidad	Carnet de Extranjeria
Número de documento de identidad	20191295
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0003-3015-5321">https://orcid.org/0000-0003-3015-5321</a>
<b>Datos de asesor</b>	
Nombres y apellidos	Manuel Hernán Izaguirre Sotomayor
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	08732866
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0002-0768-7402">https://orcid.org/0000-0002-0768-7402</a>
<b>Datos del jurado</b>	
<b>Presidente del jurado</b>	
Nombres y apellidos	Javier Roger Raul Vargas Herrera
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	05283407
<b>Miembro del jurado 1</b>	
Nombres y apellidos	Pedro Antonio Riega López
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	40806261
<b>Miembro del jurado 2</b>	
Nombres y apellidos	Jorge Walter Calderón Morales
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07224844
<b>Datos de investigación</b>	

Línea de investigación	Factores medioambientales de riesgo de cancer
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	No aplica
Ubicación geográfica de la investigación	Junín, Pasco, Perú
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2020-2022
URL de disciplinas OCDE	<b>Epidemiología</b> <a href="http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.09">http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.09</a>



Universidad Nacional Mayor de San Marcos  
Universidad del Perú. Decana de América



## FACULTAD DE MEDICINA

Vicedecanato de Investigación y Posgrado  
Sección Maestría

# ACTA DE GRADO DE MAGÍSTER

En la ciudad de Lima, a los 11 días del mes de diciembre del año dos mil veintitrés siendo las 11:00 hrs, bajo la presidencia del Dr. Javier Roger Raul Vargas Herrera con la asistencia de los Profesores: Mg. Pedro Antonio Riega López (Miembro), Dr. Jorge Walter Calderón Morales (Miembro) y el Dr. Manuel Hernán Izaguirre Sotomayor (Asesor); el postulante al Grado de Magíster en Epidemiología, Bachiller y Título de Médico Cirujano, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su tesis Titulada: **“ASOCIACION ENTRE LA GEOLOCALIZACION Y LA INCIDENCIA DE CANCER HEPATOCELULAR EN LOS HABITANTES DE LAS REGIONES DE JUNIN Y PASCO DURANTE EL PERIODO 2007-2019”** con el fin de optar el Grado Académico de Magíster en Epidemiología. Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, habiendo obtenido la siguiente calificación **B MUY BUENO (18)**. A continuación, el Presidente del Jurado recomienda a la Facultad de Medicina se le otorgue el Grado Académico de **MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA**, al postulante **JORGE ALBERTO HONLES MELARA**.

Se extiende la presente Acta en dos originales y siendo las 12:14 hrs se da por concluido el acto académico de sustentación.

Mg. Pedro Antonio Riega López  
Profesor Auxiliar  
Miembro

Dr. Jorge Walter Calderón Morales  
Profesor Asociado  
Miembro



Dr. Manuel Hernán Izaguirre Sotomayor  
Profesor Principal  
Asesor

Dr. Javier Roger Raul Vargas Herrera  
Profesor Asociado  
Presidente





**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

Universidad del Perú. Decana de América

**Vicerrectorado de Investigación y Posgrado**



## CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, **MANUEL HERNÁN IZAGUIRRE SOTOMAYOR** en mi condición de asesor acreditado con el **Dictamen N° 000634-DAT-SM-UPG-FM-2022**, de la tesis cuyo título es: **“ASOCIACIÓN ENTRE LA GEOLOCALIZACIÓN Y LA INCIDENCIA DE CANCER HEPATOCELULAR EN LOS HABITANTES DE LAS REGIONES DE JUNIN Y PASCO DURANTE EL PERIODO 2007-2019”**, presentado por el egresado **JORGE ALBERTO HONLES MELARA** para optar el **GRADO ACADÉMICO DE MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA, CERTIFICO** que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de **05%** de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado correspondiente.

Firma del Asesor

DNI: 08732864

Nombres y apellidos: **MANUEL HERNÁN IZAGUIRRE SOTOMAYOR**



## **JURADO DE SUSTENTACIÓN**

Presidente: Dr. Javier Roger Raúl Vargas Herrera

Miembro 1: Dr. Pedro Antonio Riega López

Miembro 2: Dr. Jorge Walter Calderón Morales



## **DEDICATORIA**

Dedico esta tesis a mi esposa y a mi familia quienes han sido mi apoyo constante durante esta investigación, a mis maestros por todo lo aprendido y a mis compañeros con quienes hemos compartido retos y experiencias.

## **AGRADECIMIENTO**

A mi asesor, al equipo de trabajo del Instituto de Investigación para el Desarrollo (IRD), al equipo del banco de tejidos tumorales del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y a todos los que participaron y contribuyeron con el desarrollo de esta tesis, haciéndola posible.

## INDICE GENERAL

Página del jurado	.....	i
Dedicatoria	.....	ii
Agradecimiento	.....	iii
Índice	.....	iv
Lista de tablas	.....	vi
Lista de figuras	.....	vii
Resumen	.....	ix
Abstract (Resumen en inglés)	.....	x
<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCION</b>	.....	<b>1</b>
1.1. Situación Problemática	.....	1
1.2. Formulación del Problema	.....	3
1.3. Justificación Teórica	.....	3
1.4. Justificación Practica	.....	4
1.5. Objetivos	.....	5
1.5.1. Objetivo general	.....	5
1.5.2. Objetivos específicos	.....	5
<b>CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO</b>	.....	<b>6</b>
2.1.1. Antecedentes del Problema	.....	6
2.2. Bases teóricas	.....	12
2.3. Marcos conceptuales	.....	17
2.4. Hipótesis y variables	.....	18
2.4.1. Hipótesis general	.....	18
2.4.2. Identificación de variables	.....	18
<b>CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA</b>	.....	<b>23</b>
3.1. Tipo y Diseño de Investigación	.....	23
3.2. Unidad de análisis	.....	23
3.3. Población de estudio	.....	23
3.4. Tamaño de la muestra	.....	23

3.5. Selección de la muestra	.....	23
3.6. Técnicas de recolección de datos	.....	23
3.7. Análisis estadístico	.....	25
3.7.1. Análisis descriptivo	.....	26
3.7.2. Análisis geoespacial	.....	27
3.8. Aspectos éticos	.....	28
CAPÍTULO 4. RESULTADOS	.....	29
4.1. Resultados	.....	29
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN	.....	45
CONCLUSIONES	.....	51
RECOMENDACIONES	.....	52
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	.....	54
ANEXOS	.....	60

**LISTA DE TABLAS**

Tabla de operacionalización de variables	.....	19
Tabla 1 Características sociodemográficas	.....	29
Tabla 2 Índice promedio de uso de pesticidas en referencia al número de casos	.....	33
Tabla 3 Distancia a actividades y pasivos mineros en referencia al número de casos	.....	35
Tabla 4 Distritos con alta tasa estandarizada de incidencia	.....	38
Tabla 5 Comparación de riesgos relativos entre el uso de pesticidas y la distancia con actividades mineras	.....	42
Tabla 6 Riesgos relativos por geocalización sin ajustar	.....	43
Tabla 7 Riesgos relativos por geocalización ajustados	.....	43

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Casos de cáncer hepatocelular durante el periodo 2007-2019	30
Figura 2 Casos de cáncer hepatocelular por grupos de edad (2007-2019)	30
Figura 3 Casos de cáncer hepatocelular por departamento y distrito (2007-2019)	31
Figura 4 Casos de cáncer hepatocelular vs población distrital (2007-2019)	32
Figura 5 Área en estudio (Junín y Pasco)	32
Figura 6 Mapa de uso de pesticidas	34
Figura 7 Distancia de distritos a sitios de actividad minera	35
Figura 8 Porcentaje de población con acceso a agua potable por departamento	36
Figura 9 Prevalencia promedio de hepatitis B del área en estudio	37
Figura 10 Mapa de tasa estandarizada de incidencia por distrito	38
Figura 11 Relación de variables predictoras pre-ajuste del modelo GLM	39
Figura 12 Matriz de adyacencia (índice distrital espacial)	40
Figura 13 Mapa de riesgo relativo por uso de pesticidas por distrito	41
Figura 14 Mapa de riesgo relativo por cercanía a actividades mineras por distrito	42



Figura 15 Mapa de riesgo relativo por geolocalización	.....	44
Figura 16 Gráfico de autocorrelación espacial	.....	44

## RESUMEN

**Introducción.** El cáncer hepatocelular es una neoplasia maligna común y agresiva a nivel global con variaciones geográficas en incidencia, atribuida a factores como hepatitis B, mala alimentación, estilo de vida y contaminación ambiental. En Junín y Pasco se reportan altas incidencias y tasas de mortalidad por este tipo de cáncer. Este estudio, tiene como objetivo determinar si la geolocalización y factores ambientales están asociados a esta incidencia en los habitantes de esas regiones durante el periodo de 2007 a 2019.

**Metodología.** Se realizó un estudio observacional analítico ecológico poblacional. Se consideraron todos los casos de cáncer hepático reportados en el INEN en las regiones de Junín y Pasco durante los años de 2007 a 2019. Se analizó la dinámica epidemiológica del cáncer y se utilizó un modelo estadístico de tipo geoespacial para determinar y medir asociación.

**Resultados.** Un total de 169 pacientes con cáncer hepático presentan un promedio de edad de 46.3 años  $\pm$  21.2 (DE), 63% del sexo masculino y 88.2% originarios de Junín. Los distritos con más casos fueron Chanchamayo (n=18), Perene (n=12), y Huancayo (n=13). Tasa de incidencia estandarizada por edad 12.9 (IC 11.9 -13.9) por cada 100,000 habitantes. Se comprobó que existen distritos con incidencia de cáncer asociada a geolocalización, uso de pesticidas y cercanía a actividades mineras. Los distritos identificados con mayor riesgo a desarrollar cáncer hepatocelular son Chanchamayo (RR 6.15, 3.69 – 9.2), San Ramón (RR 3.54, 1.96 – 5.68), y Río Negro (RR 2.49, 1.15 – 4.27).

**Conclusiones.** La geolocalización está positivamente asociada a la incidencia de cáncer de hígado. Dicha asociación, presenta variaciones con relación al uso de pesticidas y a la distancia a actividades mineras. En la región de Junín y Pasco existe un riesgo significativo a desarrollar cáncer hepático, específicamente en los distritos de Chanchamayo, Perene, San Ramon, Satipo, Pichanaqui, y Río Negro.

**Palabras clave:** cáncer, geoespacial, hepatocarcinoma, medio ambiente, Perú.

## **ABSTRACT**

**Introduction.** Hepatocellular carcinoma is a common and aggressive malignant neoplasm worldwide with geographical variations in incidence, attributed to factors such as hepatitis B, poor nutrition, lifestyle, and environmental pollution. High incidences and mortality rates for this type of cancer are reported in Junín and Pasco. This study aims to determine whether geolocation and environmental factors are associated with this incidence in the inhabitants of these regions during the period of 2007 through 2019.

**Methods.** A population-based ecological analytical observational study was conducted. All cases of liver cancer reported in the INEN in the Junín and Pasco regions during the years 2007-2019 were considered. The epidemiological dynamics of cancer were analyzed, and a geospatial model was used to determine and measure the association.

**Results:** A total of 169 liver cancer patients had an average age of 46.3 years  $\pm$  21.2 (SD), with 63% being male and 88.2% originating from Junin. The districts with the highest number of cases were Chanchamayo (n=18), Perene (n=12), and Huancayo (n=13). The age-standardized incidence rate was 12.9 (CI 11.9 -13.9) per 100,000 population. It was found that certain districts had a higher incidence of cancer associated with geolocation, pesticide use, and proximity to mining activities. The districts identified as having the highest risk of developing hepatocellular cancer were Chanchamayo (RR 6.15, 3.69-9.2), San Ramon (RR 3.54, 1.96-5.68), and Rio Negro (RR 2.49, 1.15-4.27).

**Conclusions:** Geolocation is positively associated with liver cancer incidence, with variations observed in relation to pesticide use and distance to mining activities. In the Junin and Pasco regions, there is a significant risk of developing liver cancer, particularly in the districts of Chanchamayo, Perene, San Ramon, Satipo, Pichanaqui, and Rio Negro.

**Keywords:** cancer, environment, geospatial, hepatocarcinoma, Peru.

## **CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Situación Problemática**

El cáncer hepatocelular es de las neoplasias malignas más comunes y agresivas que existen. Existe una variación geográfica en la incidencia de cáncer de hígado, y ésta a su vez es atribuida casi siempre a enfermedades subyacentes. La etiología de esta enfermedad varía ampliamente en todo el mundo e incluye el virus de la hepatitis B, la mala alimentación, estilo de vida, toxinas fúngicas y el medio ambiente (1).

De acuerdo al observatorio del cáncer GLOBOCAN, a nivel global, el carcinoma hepatocelular ocupa el quinto lugar en incidencia de cáncer para ambos sexos y el tercer lugar como causa de muerte por cáncer (2).

En el Perú, durante el periodo 2006-2016, entre tipos de cáncer que afectan ambos sexos, el cáncer de hígado ocupó el séptimo lugar por incidencia y la tasa de mortalidad se vio aumentada en un 15%. En los departamentos de Junín y Pasco, la incidencia de cáncer hepatocelular ocupó el cuarto lugar y sus tasas de mortalidad casi se duplicaron durante ese mismo periodo (3,4).

De acuerdo con el reporte epidemiológico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), la incidencia de cáncer de hígado aumento un 45% entre los años 2009 y 2018. En los departamentos de Junín y Pasco el promedio fue de  $13 \pm 3.76$  casos por año ( $N = 169$ , 2007-2019) (5). Lamentablemente, la mayoría de los casos son detectados en estadios avanzados y, en consecuencia, las opciones de tratamiento son muy reducidas o de alto costo.

Cada vez hay más estudios y evidencia de que particulares exposiciones medioambientales a desechos mineros como el arsénico y pesticidas tienen efectos hepatocarcinogénicos en humanos (6).

La distribución geográfica de las actividades mineras, pasivos ambientales, depósitos de desechos metálicos, y el uso de pesticidas representan un riesgo para la salud humana en las poblaciones del Perú. Cada año el número de toneladas de pesticidas y otros ingredientes activos utilizados en la agricultura a nivel mundial aumenta (7). En la región de Junín y Pasco hay 314,154 Ha. cultivadas y la mayoría de los agricultores (88%) utiliza compuestos químicos para sus cultivos (8,9). De similar forma, el rubro minero en la zona, el cual inició desde hace más de 50 años, ha ido en aumento. La producción minera alcanzó niveles de hasta 3,000 toneladas de Zinc diarios en 1989, y en el 2019 el área de explotación minera superó las 69,000 Ha. y principalmente produce Zinc y Plomo (10).

Por lo antes mencionado, por la incidencia de la enfermedad en los departamentos de Junín y Pasco, y por la plausibilidad biológica que demuestra efectos hepatotóxicos por ciertas exposiciones ambientales, surge la hipótesis que vivir cerca a zonas con gran actividad minera y agrícola, como Junín y Pasco, aumenta el riesgo a desarrollar cáncer de hígado, ya que por dichas actividades se estarían liberando al medio ambiente peligrosos contaminantes como pesticidas, arsénico, cadmio, o mercurio. Estos a su vez, serían absorbidos por el organismo a través del consumo de agua, aire contaminado y la cadena alimenticia. Sumado a esto, la topografía de estas áreas dificulta el acceso e investigar zonas de riesgo y además existe una gran necesidad de generar información para optimizar su vigilancia epidemiológica.

Los análisis geoespaciales han demostrado ser herramientas muy útiles para analizar y mejorar la detección de múltiples cánceres (11). En Perú, hay muy pocas investigaciones utilizando este método y el país ofrece una oportunidad única para lograr modelos analíticos espaciales de factores ambientales relacionados con el cáncer, gracias a su situación asociada a un aumento de casos atribuibles a la exposición ambiental, así como la abundancia de datos georreferenciados disponibles. Por tanto, a través de un modelo geoespacial se analizará la relación que existe entre los casos de cáncer hepatocelular y

el distrito en el que se vive, el uso de pesticidas, y la explotación minera en las regiones de Junín y Pasco.

De esta forma, se podrá hacer un mapeo de riesgo de la enfermedad que permita identificar a nivel distrital las zonas más expuestas y vulnerables a desarrollar cáncer de hígado. Esto facilitará el desarrollo de políticas públicas para mitigar estos riesgos y/o hacer programas efectivos para su prevención y detección en forma focalizada y con menores costos.

## **1.2. Formulación del Problema**

¿Existe asociación entre la geolocalización y la incidencia de cáncer hepatocelular en los habitantes de las regiones de Junín y Pasco durante el periodo 2007 a 2019?

### **Problemas específicos:**

- ¿Vivir en cercanía de áreas de explotación minera, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer hepatocelular?
- ¿Vivir en cercanía de áreas donde se usan pesticidas, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer hepatocelular?
- ¿Existen distritos de las regiones de Junín y Pasco con mayor riesgo a desarrollar cáncer hepatocelular?

## **1.3. Justificación teórica**

Como consecuencia del fracaso en el diagnóstico temprano de esta enfermedad, la mortalidad se ve incrementada. Asimismo, la falta de una detección oportuna incrementa los costos por tratamiento, tanto de detección de nuevas complicaciones como del empeoramiento de complicaciones



preexistentes, principalmente cuando la alternativa de tratamiento se ha reducido a un trasplante de hígado.

De persistir el problema, la incidencia y mortalidad seguirá en aumento. Esto, a su vez, generará mayor presencia de complicaciones y secuelas, no solo por la enfermedad de base, sino también por aquellas derivadas de la estancia hospitalaria prolongada o de un tratamiento inoportuno. Todo esto, estrechamente ligado al mayor costo hospitalario y/o en el domicilio, ante la mayor demanda de cuidados derivados de eventuales complicaciones, que limita la productividad del paciente y su familia. Además, tiene un impacto social negativo y económico para la región. Las iniciativas de salud pública tienen el potencial de marcar la diferencia, ya que las fallas en la implementación de un proceso de vigilancia rutinaria y el consiguiente fracaso en el diagnóstico tienen un notorio impacto negativo en la supervivencia del paciente y un incremento en la mortalidad por cáncer hepatocelular.

#### **1.4. Justificación práctica**

Para solucionar el problema es necesario establecer un minucioso diagnóstico situacional de la dinámica del cáncer de hígado para las regiones de Junín y Pasco, que permita conocer más el comportamiento de esta patología en esa realidad. En función de la geolocalización, es necesario elaborar un sistema de información geográfica que permita identificar los distritos con excedentes en la incidencia de la enfermedad, para luego combinar la información obtenida con otros factores de riesgo y validarlos usando modelos geoestadísticos.

Conociendo esos resultados, se obtendría nueva información para el control y vigilancia epidemiológica de las áreas que se identifiquen con mayor exposición. Esto inclusive representaría una estrategia prometedora en el Perú para medir el impacto de factores ambientales en la salud humana.

## **1.5. Objetivos:**

### **1.5.1. Objetivo general**

Determinar si la geolocalización está asociada a la incidencia de cáncer hepatocelular en los habitantes de las regiones de Junín y Pasco durante el periodo de 2007 a 2019.

### **1.5.2. Objetivos específicos**

- Determinar si vivir en cercanía de áreas de explotación minera, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer hepatocelular.
- Determinar si vivir en cercanía de áreas donde se usan pesticidas, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer hepatocelular.
- Determinar si existen distritos de las regiones de Junín y Pasco con mayor riesgo a desarrollar cáncer hepatocelular.

## **CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Antecedentes del Problema**

Sudarshan Kurwadwar y col., de “Department of Civil & Environmental Engineering, California State University” en Fullerton, CA, USA (12). En 2020, se realiza una revisión sistemática para evaluar el impacto durante 2019 producido por actividades contaminantes alrededor del mundo. Para ello se evaluaron metales pesados, pesticidas, herbicidas y químicos producidos por acumulo o por desechos de actividades mineras, industriales y agrícolas. Ellos concluyeron que, en varios lugares del mundo como China, La India, Nueva Zelanda, España, Italia, etc. las aguas de consumo humano y aguas subterráneas en múltiples sitios de muestreo se encontraron niveles de pesticidas, herbicidas, químicos, y metales pesados por arriba de los niveles de tolerancia publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Lukasz Stachnik y col., de “Department of Physical Geography, Faculty of Earth Sciences and Environmental Management, University of Wroclaw” en Wroclaw, Polonia (13). En 2020, se realizó un estudio para determinar el flujo de arsénico y otros metales pesados en aguas superficiales que estaban en cercanía a pasivos mineros. Para ello estudiaron la calidad del agua y el flujo de la cuenca del rio Trujaca de la zona “Zloty Stock” en Polonia, zonas de extracción minera, tanques sedimentarios en donde funcionó una mina de extracción de oro cerrada en 1961. El estudio concluyó que se encontró arsénico no solo en cercanías al pasivo minero, sino también que este aumentaba de acuerdo con el flujo del agua del río, encontrándose contaminación dos veces arriba del límite permitido en Polonia.

Na Wang y col., de “Institute of Land Engineering and Technology” en Xian, China (14). Se realizó un estudio para evaluar la contaminación del suelo en zonas de explotación de minas de carbón en China. Para ello evaluaron muestras de suelo y se evaluaron de acuerdo con el método de índice de contaminación y el método de riesgo ecológico potencial de contaminación.

Se concluyó que los niveles de metales pesados como el plomo, cadmio, y plomo estaban por arriba de los niveles de referencia en la zona por hasta un 200%. El plomo era el principal contaminante de la zona.

Gerardo Alfonso Anguiano-Vega y col., de “Molecular Biomedicine Laboratory, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Juárez Estado de Durango” en Durango, México (15). En 2020, se realizó un estudio para evaluar el riesgo de daño genotóxico en niños expuestos a pesticidas organofosforados. Para ello se analizaron muestras de cabello en escolares expuestos y no expuestos a zonas de aplicación de pesticidas. El estudio encontró que los niños expuestos tenían daños celulares y valores significativamente más elevados de pesticidas en su organismo (POR 7.97, 95% CI 2.62-24.28).

Federico Maggi y col., de “Environmental Engineering, The University of Sidney” en NSW, Australia (16). Se realizó un estudio para producir índices de riesgo a nivel mundial por uso de pesticidas. Para ello evaluaron factores como la tasa anual de aplicación de pesticidas, población mundial, características del suelo, precipitación, temperatura, área cultivada, y toxicidad. El resultado demostró que las zonas de riesgo por exposición podrían ser más grandes de lo reportado por estudios ocupacionales y que existen zonas de alto riesgo en todas las Américas, Este y Sur de Asia, y Europa.

Yusha Zhu and Max Costa, de “Department of Environmental Medicine, New York University Grossman School of Medicine” en New York, USA (17). En 2020, mediante una revisión sistemática, se produjo una extensa recapitulación de los mecanismos moleculares de la carcinogénesis inducida por metales, la cual incluye: genotoxicidad, mutagénesis, estrés oxidativo, modificaciones epigenéticas y señalización celular relacionada a cáncer. Los metales investigados fueron arsénico (As), berilio (Be), cadmio (Cd), cromo (Cr), y níquel (Ni). Los resultados mostraron que todos los metales investigados no solo comparten algunos mecanismos comunes en producir tumores -como la creación de especies reactivas al oxígeno (ROS) e incremento del estrés oxidativo- sino también, que cada uno tiene sus

mecanismos particulares. Entre ellos, activación de hipoxia celular, desplazamiento de metales esenciales, y antagonismo de la autofagia.

Agnes Marchio y col., de Institut Pasteur, Unité "Organisation Nucléaire et Oncogénèse", INSERM U993, Paris, France (18). En 2018, publicaron un estudio en el que analizaron si la aparición temprana de cáncer de hígado en una cohorte peruana estaba molecularmente asociada al virus de la hepatitis B. El estudio incluyó 65 pacientes, y concluye que, en Perú y quizás en otras poblaciones con ascendencia indígena de las Américas, la carcinogénesis hepática asociada al virus de la hepatitis B podría diferir significativamente de la generalmente observada en el resto del mundo. Esto es debido a que después de un análisis molecular de tumores hepáticos se encontró que un 80% de las muestras (N= 53/65) tenía el virus de hepatitis B. Sin embargo, consistentemente se observó que había una carga viral muy baja en los tumores (0.1-6.5 copias por cada 100 células).

Weijing Wang y col., de "The Medical College of Qingdao University", en China (19). En el 2014, realizaron un meta-análisis para determinar la asociación entre la exposición a arsénico y la mortalidad en cáncer de hígado. El estudio incluyó 7 artículos y 12 estudios después de identificar y analizar 4,851 artículos a través de bases de datos. La exposición de interés fue la contaminación con arsénico de agua de consumo y el efecto a investigar fue la mortalidad de cáncer de hígado. Los resultados mostraron una asociación con un elevado riesgo de mortalidad de cáncer de hígado (meta-SMR 1.80(1.61, 2.02)).

I Palma-Lara y col., del "Laboratorio de Morfología Celular, Instituto Politecnico Nacional", en Mexico (20). En el 2020, realizaron una revisión sistemática para investigar las posibles consecuencias de desarrollar diferentes tipos de cáncer por exposición ambiental a arsénico. Las fuentes ambientales de arsénico por actividades antropogénicas se identificaron principalmente como provenientes de actividades mineras y uso de pesticidas. Este estudio concluye que los órganos más afectados por esta exposición son el hígado, riñones, pulmones,

y la vejiga, pero principalmente el hígado. Debido a esto, es el órgano con mayor riesgo a desarrollar cáncer. Esto dependería de la duración de la exposición y la vía de ingestión.

Giuseppe Genchi y col., del “Dipartimento di Farmacia e Scienze della Salute e della Nutrizione, Università della Calabria”, en Italia (21). En el 2020, realizaron una revisión sistemática para investigar los efectos tóxicos en la salud humana por exposición a cadmio. Se identificó que la fuente principal de contaminación proviene de la agricultura y la industria. Este estudio analiza los cambios que por la exposición se producen a nivel celular. En él se concluye que ocurre un stress oxidativo y daño en la mitocondria lo que la vuelve disfuncional, por lo cual hay una disminución en la producción de ATP y más ROS. Además, mencionan que hay cambios epigenéticos debido a que hay modificaciones del DNA, del micro RNA, y las histonas. Estas alteraciones, podrían estar activando las vías para que se produzcan enfermedades como cáncer de hígado, riñón y osteoporosis.

Hua Zhang y col., del “Zhuhai Precision Medical Center, University of Jinan”, en China (22). En el 2022, realizaron un estudio para investigar si los insecticidas neonicotinoides (NEOs) estaban asociados a cáncer de hígado en humanos. En el estudio participaron 274 pacientes con cáncer de hígado y 100 pacientes sanos. En ellos se detectaron niveles en sangre de seis NEOs y cinco metabolitos que mostraban correlación positiva entre ellos, lo que indica que la exposición a los pesticidas era endógena y exógena. El estudio concluye que las concentraciones en sangre de NEOs y sus metabolitos estaban asociadas a cáncer de hígado y que incrementan la chance de desarrollarlo (OR 2.33-9.02, 95% CI 0.31-22.7,  $p < 0.05$ ).

Georgia S. Mueller y col., de “University School of Medicine Center for Clinical Research”, en Chicago, USA (23). En 2015, publicaron un estudio en el que analizaron si existe un aumento en el riesgo de cáncer de pulmón, colorrectal, mama, y próstata por la proximidad de vivir cerca de minas de carbón en Illinois. Mediante un estudio geoespacial, ellos encontraron autocorrelación espacial entre la incidencia y mortalidad de cáncer colorrectal ( $p=0.0009$  y



$p=0.035$  respectivamente), mortalidad de cáncer de próstata ( $p=0.047$ ) y la producción minera de carbón. También se encontró asociación entre la geolocalización e incidencia de cáncer de pulmón ( $p=0.004$ ) y la mortalidad de todos los tipos de cáncer incluidos en el estudio ( $p<0.001$ ). El estudio concluye que se confirmó la existencia de conglomerados de incidencia y mortalidad de cáncer asociados a geolocalización y producción minera.

Lauren Wyatt y col., de “Duke University, Durham, USA” (24), en 2017 realizaron un estudio en Perú para determinar los factores asociados con elevada exposición a mercurio en comunidades cercanas a ríos en donde se realiza extracción artesanal y de baja escala de oro. Se realizó seguimiento por un año e incluyó factores alimenticios, de espacio, tiempo y ambientales. Los resultados mostraron altos niveles de mercurio en el organismo en los habitantes, así como también, evidencia de exposición crónica de acuerdo con mediciones de mercurio en el pelo y el agua: 86% de los individuos y 77% de niños arriba de  $1.2 \mu\text{g/g}$  lo cual es suficiente para desarrollar retraso en el desarrollo infantil. Los peces en los ríos que son de consumo de los habitantes también reflejaron niveles altos de mercurio. De acuerdo con toda la data reportada se demostró que las incluso comunidades muy distantes de las áreas de explotación minera estaban vulnerables a la exposición crónica de mercurio.

Salman Khazaei y col., del “Research Center for Health Sciences, Hamadan University of Medical Sciences” (25), en Irán, en el 2020, publicaron un artículo que revisa la asociación de factores ecológicos y ambientales con la incidencia y mortalidad de cáncer de estómago. Para ello hicieron una revisión sistemática de 34 estudios realizados en diferentes partes del mundo como Estados Unidos, China, Japón, Eslovaquia, Corea del Sur, Irán, España, Costa Rica, etc. Como resultado se concluyó que la exposición a arsénico en los suelos, carbón y otros tipos de minas de cielo abierto, vivir cerca de incineradores, industrias metalúrgicas, y exposición ambiental al cadmio y plomo entre otros factores, mostraron una positiva asociación con la incidencia y mortalidad de cáncer de estómago.

Luis Cano y col., del “Nutrition, Metabolism and Cancer Institute (NUMECAN), University of Rennes, Rennes, France” (26). En 2021, Luis Cano y colaboradores, hicieron un estudio para buscar factores pato-fisiológicos que pudieran incrementar el riesgo de cáncer hepático. En el estudio se hizo un análisis retrospectivo del perfil metalómico de doce metales (Mn, Fe, Cu, Co, Zn, As, Se, Rb, Mo, Cd, Pb, y Sn) en tejidos de cánceres hepáticos. Para ello se incluyeron dos cohortes, uno originario de Perú (n=38) y otro originario de Francia (n=38). Las mediciones de los niveles de metales se realizaron mediante espectrofotometría de plasma y los resultados mostraron que las concentraciones de Mn, Cu, Zn, As, Se, Rb, Mo, Cd y Sn fueron más altas en la cohorte peruana comparada a la francesa. Además, la supervivencia en referencia a la presencia de Se en tejidos tumorales fue significativamente menor ( $p=0.048$ ) en los pacientes peruanos.

Trang VoPham y col., del “Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, USA” (27). Trang VoPham y colaboradores realizaron una revisión sistemática para resumir la literatura epidemiológica actual que examina la asociación entre exposición a pesticidas y cáncer de hígado. Para ello incluyeron 48 estudios de los cuales fueron seleccionados 15. La mayoría de los estudios fueron realizados en China y Egipto, y la mayoría eran estudios de casos y control. En seis estudios se encontró asociación significativa entre el aumento de riesgo a desarrollar cáncer de hígado y los niveles en sangre de dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT). En el resto de los estudios se encontró evidencia muy variada y no significativa que sugería una posible asociación entre pesticidas específicos y cáncer hepatocelular; sin embargo, se observó que estos estudios mostraban limitaciones en los análisis.

Oscar A. Galagarza y col., de “Department of Food Science, Purdue University”, en Indiana, USA (28). En 2021, efectuaron una revisión sistemática con el objetivo de recopilar publicaciones científicas relacionadas a la contaminación por residuos de pesticidas, metales pesados y micotoxinas en cultivos producidos en Perú. Los estudios revisados incluyeron trabajos publicados y evaluados científicamente, así como reportes gubernamentales del Perú. Los resultados revelaron que, en papas, tomates, mandarinas,

alverjas, y uvas se encontraron valores que superaban el límite máximo de residuos por pesticidas (MRL); así como también que en 11 departamentos del país más del 40% de los alimentos muestreados superaban los MRLs. En relación con metales pesados, también se encontraron múltiples alimentos contaminados en los que destacan la palta, repollo, cacao, zanahoria, coliflor, pimiento, alverja, lechuga, cebolla, y ciruela.

Jorge Honles y col., de “UMR 152 Pharmadev, Université de Toulouse”, en Toulouse, Francia (29). En 2020, se realizó un estudio observacional para medir los niveles de pesticidas en individuos de la región central-andina del Perú. Se midieron concentraciones de 170 pesticidas en muestras de cabello de 50 individuos que vivían en ambientes rurales y urbanos y se realizaron mediciones por cromato-espectrofotometría. El estudio se llevó a cabo también en Laos y Francia. Los resultados mostraron que un total de 67 componentes superaban los límites de detección y 51 superaban el límite de cuantificación, en su mayoría insecticidas y sus metabolitos. Las muestras estaban contaminadas con un promedio de 11.8 productos relacionados a pesticidas y en una concentración promedio de 1,496 pg/mg. la cual es significativamente mayor que la encontrada en Laos o Francia (149 y 137 pg/mg respectivamente).

## **2.2. Bases Teóricas**

El cáncer se define como la creación de células anormales que crecen más allá de sus límites usuales, las cuales pueden invadir partes adyacentes del cuerpo y expandirse a otros órganos (30). El progreso global de su incidencia y mortalidad contribuyen al esfuerzo permanente de tomar medidas y acciones para prevenirlo y erradicarlo (31).

El cáncer hepatocelular es el tumor hepático primario maligno más frecuente. A nivel global, ocupa el quinto lugar en incidencia para ambos sexos y es la tercera causa de muerte. Se puede presentar como un tumor único o multifocal y generalmente produce invasión vascular. En estadios más

avanzados genera metástasis a órganos adyacentes como la vesícula biliar y el páncreas (2,32). Su posible etiología ha sido asociada al virus de la hepatitis B y C, consumo de bebidas alcohólicas, exposición a aflatoxinas, pesticidas y metales pesados (33).

En relación al medio ambiente, su definición es muy amplia, desde elementos físicos como el agua, el aire, y materiales tóxicos hasta el medio ambiente existente y su interacción con elementos que promueven al ser humano y las decisiones sociales que promueven salud o incrementan negativamente riesgos para la salud (34).

La geolocalización provee de valores específicos y únicos para cada individuo u objeto (ejemplo: latitud y longitud). Su valor representa en una escala numérica la ubicación del paciente la cual se mantiene variante en el tiempo (35). Por esta razón, se puede medir, utilizar cualitativa o cuantitativamente, y ser ampliamente dimensionada y operacionalizada según sea el caso. Para medirla dependerá del tipo de estudio, pueden usarse solo las coordenadas geográficas o dimensionarse con atributos como áreas geográficas pequeñas, características sociodemográficas, distancias, etc.

La geolocalización no solo implica el lugar físico o de residencia sino también factores que son parte del entorno de cada individuo, como las actividades cotidianas, el lugar de trabajo, escuelas, centros recreativos y corredores de transporte, es decir su espacio activo (34).

Establecer un enlace entre exposición ambiental y cáncer es complejo, ya que dichos agentes generalmente muestran efectos crónicos que requieren recopilar información en largos periodos de tiempo. Así como también, la escasez de información pública en LMICs hace aún más difícil un análisis comprensivo y la cuantificación de los riesgos ambientales a la salud humana. Esta es la razón por la que el real impacto de factores de riesgo ambientales de cáncer esté mal documentado en el contexto específico de LMICS, y también es el porqué, de que hasta ahora un número limitado de estudios científicos hayan sido realizados (36).

Algunas exposiciones de alto riesgo resultan del estilo de vida de las personas (tabaquismo, alimentación inadecuada, etc.), y otras son muy difíciles de evitar, especialmente si está en el aire que la gente respira, el agua que beben o la comida que consumen. Estas exposiciones incluyen agentes que son perjudiciales a la salud como contaminantes (partículas, metales pesados, detergentes, solventes, etc.), y biocidas (pesticidas, herbicidas, insecticidas y contaminantes orgánicos persistentes (POPs). Adicionalmente, el cambio climático y el desgaste de la capa de ozono aumentan el riesgo de enfermedades y los niveles de radiación en áreas tropicales o de altas latitudes, en donde la capa de ozono debería absorber la mayoría de los peligrosos rayos solares ultravioletas (37).

Agentes como el arsénico, el benceno, el cadmio, componentes del níquel, polvo de madera (aserrín) y el radón, figuran como agentes altamente carcinogénicos y que afectan la salud humana. Aunque muchos factores influyen en si una persona expuesta a un carcinógeno desarrolla o no cáncer, incluyendo el monto y duración de la exposición, y sus antecedentes genéticos (38).

Por otro lado, la susceptibilidad genética guarda relación con cambios en la estructura o función de los genes que predisponen a enfermedades incluyendo el cáncer. Las interacciones ambientales con los genes ocurren cuando diferentes genotipos responden a variaciones ambientales en diferentes formas. Generalmente cerca del 5-10 % de todos los cánceres están estimados ser causados por mutaciones heredadas y el 80-90 % es causado por agentes ambientales, exposición a cancerígenos endógenos o a la interacción de las mutaciones y susceptibilidades con estos agentes externos o endógenos (39).

Algunos de estos agentes comparten modelos de una toxicidad específica, los cuales actúan a través del aumento de los niveles celulares de "reactive oxygen species" (ROS), como son el anión de superóxido y los radicales hidroxilos. Los ROS son químicos capaces de inducir stress oxidativo, una

condición donde la generación de radicales libres supera la protección antioxidante en las células del cuerpo, esto causa daño oxidativo de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (40).

La consecuencia biológica es el descenso de mecanismos fisiológicos diseñados para mantener la reparación celular y la homeostasis metabólica, lo cual lleva a daño tisular y transformación celular (41).

Un ejemplo de ello es el cáncer colorrectal (CRC), la sobreproducción de ROS puede inducir stress oxidativo y daño oxidativo del ADN, el cual, si no es reparado, puede causar mutaciones como la transversión G>T y esto a su vez convertirse en cáncer (42).

Adicionalmente, existe la teoría biológica de los “Dos-Hits”, la cual expresa que para producir cáncer esporádicamente ambos alelos de un gen oncosupresor tendrían que estar inactivados para causar cáncer. Si existiese una predisposición genética a padecer algún tipo de cáncer, el segundo hit se presentaría mediante una segunda mutación que pudiera estar producida por cambios epigenéticos (43). Sin embargo, se ha demostrado que inclusive un solo “hit” pudiera producir un ambiente favorable a desarrollar tumores, lo cual representaría una evolución alterna a las formas en que se producen (44).

Se sabe que el virus de la hepatitis B juega un rol importante en desarrollar cáncer de Hígado, y en Perú la prevalencia de este virus es muy alta comparada con otros países de la región. Sin embargo estudios que analizaron molecularmente el virus en tejidos de pacientes peruanos con cáncer hepático, mostraron una hipermetilación global del DNA contraria al paradigma de hipometilación global encontrada en cáncer hepatocelular en humanos (45,46). Este particular hallazgo indica que existen cambios epigenéticos, así como posibles alteraciones indirectas en la carcinogénesis hepática de pacientes peruanos.

En otro aspecto, vivir cerca de áreas de explotación minera y el riesgo a desarrollar cáncer se ha encontrado ligado a niveles de producción minera y a la cercanía del lugar de residencia de los pacientes (23). La minería en Perú

es uno de los ejes principales de la economía, sus tierras son muy ricas en minerales, y el país cuenta con tres de los proyectos más grandes de minería en el mundo: Las Bambas, Cerro Verde y Antamina (Diario Oficial El Peruano, 2016). Sin embargo, la explotación minera acarrea también la producción de desechos tóxicos nocivos para la salud. El impacto de estos contaminantes en el ambiente y en la salud humana es más alto cuando las emisiones son inadecuadamente reguladas, ejecutadas, controladas o cuando prácticas obsoletas de tratamiento son aplicadas. Esto es frecuente en el caso de países de ingreso bajo-medio (LMICs), en consecuencia, mucha de la carga de cáncer relacionada a factores de riesgo ambientales cae sobre estos países (48).

Tumores del sistema digestivo, vejiga, cerebro, esófago y pulmón están asociados a riesgos incrementados de mortalidad por la exposición a metales pesados incluidos en los desechos mineros (49).

Los datos espaciales y las consideraciones epidemiológicas han influido en el desarrollo de metodologías para integrarlas a investigaciones relacionadas con carcinógenos en el ambiente. Además, la perspectiva basada en el exposoma ha permitido realizar evaluaciones profundas de múltiples exposiciones y relacionarlas con los procesos biológicos correspondientes (39).

La epidemiología espacial radica en el análisis de la distribución geográfica de la incidencia de enfermedades. Esto implica la interpretación de mapas que muestran las ubicaciones de los casos de enfermedades, estudiar correlación geográfica, evaluar riesgos, detección de conglomerados de enfermedades, y abordar temas relacionados como la producción de mapas y el análisis estadístico de los datos mapeados. Los métodos estadísticos espaciales desempeñan un papel fundamental en la epidemiología espacial debido a la naturaleza espacial inherente de los datos mapeados. Los datos georreferenciados, es decir, aquellos que tienen información espacial o geográfica asociada, pueden presentar propiedades que están influenciadas

por la ubicación de los puntos de datos individuales y las áreas circundantes (50,51).

La existencia de conflictos modernos y geografías de muy difícil acceso hacen que los análisis geoespaciales se conviertan en un método efectivo para estudiar la salud ambiental y rastrear enfermedades. Últimamente la salud ambiental y el análisis geoespacial han comenzado a interactuar entre sí. Los estudios que usan esta técnica se basan en avances de análisis de medición, el uso de métodos como mapeo, probabilidad y regresión espacial (34,52).

### **2.3. Marcos Conceptuales**

**Déficit de agua potable:** relacionado directamente con déficit hídrico, el cual se define como aquella situación en la que el agua disponible no es suficiente para satisfacer la demanda (53).

**Epigenética:** estudio de los cambios hereditarios en la expresión génica que no se deben a cambios en la secuencia del ADN.

**Explotación minera:** Desarrollo de minas, perforaciones, voladuras, extracciones, trituraciones, cribado y clasificación de minerales en una mina, transporte de materiales extraídos por la mina (54).

**Exposoma:** suma de los factores internos y externos a los que una persona está expuesta durante toda su vida.

**Geolocalización:** ubicación geográfica real de un objeto, persona o dispositivo. La “geolocalización” representa el “espacio activo” del individuo, es decir las características del entorno donde él se desenvuelve geográficamente.

**Georreferenciación:** posicionamiento espacial de una entidad en una localización geográfica única y definido en sistema de coordenadas.

**UBIGEO:** sistema de codificación de ubicaciones geográficas en Perú para georreferenciar la subdivisión administrativa de primer nivel (regiones, provincias y distritos).



**Pesticida:** cualquier sustancia química utilizada para protegerse, destruir o repeler cualquier tipo de plaga de animales o plantas que se consideren dañinas o indeseables (55).

## **2.4. Hipótesis y variables**

### **2.4.1. Hipótesis general**

La geolocalización está asociada a la incidencia de cáncer hepatocelular en los habitantes de las regiones de Junín y Pasco durante el periodo de 2007 a 2019.

#### **Hipótesis específicas.**

- Vivir en cercanía de áreas de explotación minera, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer hepatocelular.
- Vivir en cercanía de áreas donde se usan pesticidas, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer hepatocelular.
- Existen distritos de las regiones de Junín y Pasco con mayor riesgo a desarrollar cáncer hepatocelular.

### **2.4.2. Identificación de variables**

Variable dependiente:

- Cáncer hepatocelular

Variables independientes:

Geolocalización:

- Lugar de residencia
- Prevalencia de hepatitis B
- Distancia a áreas de explotación minera
- Uso de pesticidas
- Déficit de agua potable

Covariables:

- Edad

**Tabla de operacionalización de variables**

Variable	Definición conceptual	Dimensiones	Definición conceptual	Definición operacional	Nivel de medición	Indicadores	Escala
Cáncer hepatocelular	Caso diagnosticado con cáncer		Caso diagnosticado con cáncer	Se considerará toda observación con un diagnóstico histológico de cáncer y clasificado con el código CIE10: C22	Cuantitativa	Número de casos de cáncer de hígado	De razón
Edad	Cantidad de años que ha vivido el paciente		Cantidad de años que ha vivido el paciente	Edad en años agrupada por grupos etarios	Cualitativa	Intervalos de 10 años cada uno	Nominal
Geocalización	Ubicación geográfica y características del entorno donde vive el paciente	UBIGEO de residencia	Lugar donde habitualmente vive el paciente	Se considerará el ubigeo distrital del domicilio registrado en el hospital	Cualitativa	Distrito	Nominal

		Distancia a áreas de explotación minera	Cantidad de espacio entre la exposición y el lugar de residencia	Distancia inversa ponderada del ubigeo de residencia hacia el área de influencia por actividad minera	Cuantitativa	Distancia en metros	De razón
		Déficit de agua potable	Parámetro indicador de hogares sin agua potable en el hogar	Número de hogares sin acceso de agua potable en el distrito dividido entre total de hogares por distrito	Cualitativa	Proporción	Nominal

		Uso de pesticidas	Porcentaje de parcelas que aplican de pesticidas químicos	Numero de parcelas que usan pesticidas químicos en un distrito dividido entre el total de parcelas del distrito	Cualitativa	Proporción	Nominal
		Prevalencia de hepatitis B	Porcentaje estimado de personas infectadas con hepatitis B	Número de casos reportados de hepatitis B en el distrito dividido entre total de habitantes por distrito	Cualitativa	Proporción	Nominal

## **CAPITULO 3. METODOLOGÍA**

### **3.1. Tipo y Diseño de Investigación**

Se realizó un estudio observacional analítico ecológico poblacional.

### **3.2. Unidad de análisis**

Se tomó como unidad de análisis cada distrito de las regiones Junín y Pasco.

### **3.3. Población de estudio**

Total de pacientes con diagnóstico de cáncer hepatocelular registrados en la base de datos del INEN.

### **3.4. Tamaño de la muestra**

El utilizó el método censal, es decir se analizó el 100 % de la población de estudio.

### **3.5. Selección de la muestra**

Se consideraron todos los casos de las regiones de Junín y Pasco, que su UBIGEO de nacimiento sea igual al de su residencia, y que hayan sido diagnosticados con cáncer de hígado (código estadístico internacional C22) durante los años 2007 a 2019.

### **3.6. Técnicas de recolección de datos**

Se usó la técnica de observación documental y como instrumento la ficha de registro de datos.

Las bases de datos secundarias utilizadas son las siguientes:

1. Los registros de cáncer del Instituto Nacional del Cáncer del Perú (INEN) - acceso restringido. Esta base de datos cuenta con 148,124 pacientes con cáncer de las 26 regiones del Perú monitoreados entre 2007 y 2019. Todos los casos de cáncer han sido formalmente diagnosticados y clasificados por patólogos especialistas en cáncer, según la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ma edición (CIE-10). En resumen, de esta base se utilizó la siguiente información:
  - Clínico: tipo y etapa del cáncer;
  - Sociodemográfico: fecha de nacimiento del paciente, sexo y procedencia (región, provincia y distrito tanto para el lugar de nacimiento como para la residencia actual),
  - Temporal: fecha de diagnóstico.
  
2. El Censo Nacional de Población y Vivienda del Instituto Nacional de Estadística e Informática del Perú de los años 2007 y 2017 (INEI) - parcialmente disponible al público. Este censo cuantifica y determina las características demográficas, culturales, económicas, ocupacionales y sociales de las personas y los hogares a partir de divisiones administrativas hasta centros poblados (N = 40.000.000 aprox., incluyendo más de 300 variables). De esta base se utilizará la población por distrito de las regiones en estudio (Junín y Pasco).
  
3. Los Registros Nacionales Industriales del Instituto Geológico, Minero y Metalúrgico del Perú (INGEMMET) - a disposición del público. INGEMMET, a través de su Dirección de Concesiones Mineras, efectúa los trámites mineros conducentes a títulos de concesión minera. Publican periódicamente toda la información pertinente al registro minero que incluye sitios de ubicación, actividades mineras (activas o pasivas),

industrias mineras, sitios de desechos y yacimientos minerales (N = 9.000 aprox.). De esta base se utilizó el registro de minas activas y pasivos mineros.

4. La Encuesta Nacional Agropecuaria (CENAGRO) del INEI - disponible al público. La Encuesta Nacional Agropecuaria tiene como objetivo principal estimar las prácticas agrícolas, uso de agroquímicos, usos de la tierra, áreas sembradas, áreas cosechadas, rendimiento y producción de los principales cultivos transitorios y permanentes del territorio nacional. Esta Encuesta Nacional Agropecuaria se realiza anualmente (N = 2.300.000 aprox.).
5. Base de datos epidemiológica de incidencias de hepatitis B a nivel distrital del Ministerio de Salud (MINSA) – disponible al público.
6. “The Global Pesticide Grids” (PEST-CHEMGRIDS) v 1.01 – disponible al público. Esta base de datos contiene datos globales muy detallados sobre el uso de los 20 químicos comúnmente utilizados en la agricultura.

### **3.7 Análisis estadístico.**

Para el análisis de los datos se utilizaron los paquetes R (versión 1.3.1093), PostgreSQL (versión 13), QGIS (versión Pi), y ArcMap Pro (versión 2.0).

Todas las bases contienen datos georreferenciados por UBIGEO y todos los registros fueron importados y fusionados en una base de datos relacional.

Los datos sociodemográficos y casos de cáncer se extrajeron de la base del INEN, los datos de Hepatitis B se extrajeron de la base de datos epidemiológica del MINSA, los datos de uso de pesticidas se extrajeron de la base del CENAGRO-INEI y de la base global PEST-CHEMGRIDS, la ubicación de las minas y pasivos mineros se extrajeron del registro nacional



industrial de INGEMET, y los datos poblacionales el déficit de agua potable, se extrajeron del Censo Nacional de Población del INEI (2007-2017).

Para procurar la calidad de los datos, se realizó un control de calidad a todos los registros. Se eliminaron datos incorrectos, corruptos, con formato incorrecto, y duplicados o incompletos.

Las variables categóricas se expresaron en frecuencias y porcentajes, y se compararon usando la prueba Chi cuadrado. Las variables continuas se presentaron usando la media, desviación estándar, mediana, rango, y rango intercuantil, y se compararon usando la prueba t-Student. Como medida de asociación se reportaron riesgos relativos con intervalos de confianza y se consideraron significativos si el intervalo de confianza no contiene el número 1. Para significancia estadística se consideró un valor  $p < 0.05$ . Con relación al índice de uso de pesticidas, se consideró como alto al valor por arriba de 3.5 kg/ha.

### **3.7.1. Análisis descriptivo**

El total de las observaciones se agruparon, clasificaron y reordenaron por tipo de cáncer, de acuerdo con el diccionario de cáncer GLOBOCAN (ICD-10) y se seleccionaron los casos con el diagnóstico histopatológico de cáncer hepatocelular y con el código C22.

Se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas las cuales las cuales incluyeron: edad, sexo, y población distrital. Los datos de población usados fueron utilizando el censo de población de 2012 y fueron ajustados usando el censo de población de 2017 (INEI).

Los casos observados fueron estratificados por grupos de edad (10 años separados de 0 a 70 y más), sexo (masculino y femenino), y distrito. Tasas brutas de incidencia se reportaron como tasa por cada 100,000 habitantes.

A nivel distrital se calculó la tasa estandarizada de incidencia (SIR) de cáncer de hígado. La fórmula utilizada fue la siguiente:

$$\frac{\# \text{ casos observados}}{\# \text{ casos esperados}}$$

El resultado fue integrado en un mapa de la región en estudio para obtener un estimado del riesgo de enfermedad.

### **3.7.2. Análisis geoespacial**

Para el análisis geoespacial se ajustaron modelos multivariados que incluyen efectos fijos y aleatorios, y una distribución Poisson. Inicialmente se ajustó un modelo como línea basal considerando como variables únicamente las características geográficas de cada distrito. Posterior a eso, se ajustaron dos modelos para evaluar si hay un aumento en el riesgo de enfermedad, a los cuales se incorporaron las variables de proporción de déficit de agua potable, uso de pesticidas y la distancia a regiones de explotación minera. Para evaluar geolocalización y determinar los distritos con mayor riesgo, se ajustó un modelo con todas las variables de interés y como herramienta se utilizó la prueba estadística INLA (siglas en inglés: “Integrated Nested Laplace Approximation”), la cual es utilizada para analizar modelos geoespaciales (56).

La media de los coeficientes se interpretaron como riesgo relativo (RR) y se reportó junto con sus intervalos de confianza (56,57). Dicha información produjo un mapa con los niveles de riesgo de acuerdo con el distrito de residencia. Para validar los modelos se evaluaron las distribuciones posteriores de los coeficientes.

La estadística de autocorrelación espacial Moran I se calculó y utilizó para validar que los casos de cáncer hepatocelular en las zonas identificadas como de riesgo no estuviesen agrupados en forma aleatoria.

### **3.8 Aspectos éticos**

El plan de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del INEN y la Dirección Nacional para el Control del Cáncer (DICON) (autorización N° 077-2014-CRP-DI-DICON/INEN). Esta tesis se realizó con estricto apego a la legislación del Perú y a las normas contenidas en la Ley N° 29733 y el Decreto Supremo N° 003-2013-JUS en materia de protección de datos personales en el Perú, así como a los principios establecidos por El Defensor de Derechos de las Personas (*Decreto Supremo N.° 003-2013-JUS*, n.d.; Defensoría del pueblo Lima, Peru, 2019).

## CAPITULO 4: RESULTADOS

### 4.1 Resultados

#### 4.1.1 Análisis descriptivo

El INEN reportó un total de 148,124 casos de cáncer para el periodo 2007-2019. Después de filtrar los casos por el código estadístico C22 se obtuvieron 2,630 casos. Luego de excluir los pacientes que no tuvieran diagnóstico histológico y de seleccionar los casos en los cuales coincidía el UBIGEO de residencia con el de nacimiento, para los departamentos de Junín y Pasco, la base final resultante fue de 169 casos.

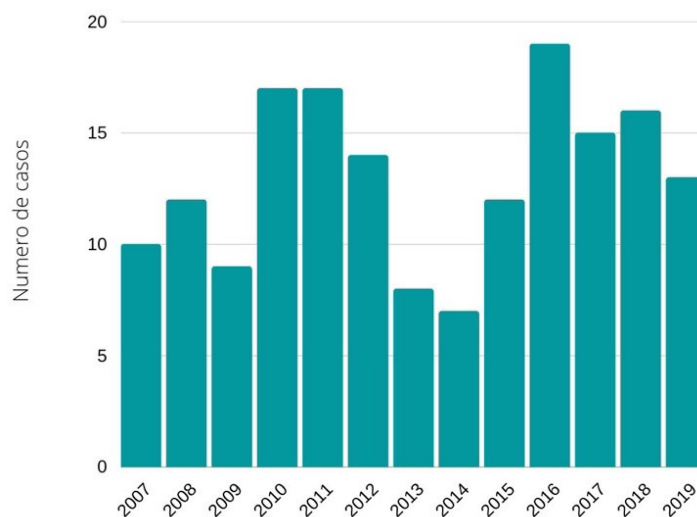
El total de pacientes (N=169) presentó un promedio de edad de 46.3 años  $\pm$  21.2, la mayoría fue del sexo masculino (63.3%) y el 88.2% eran originarios del departamento de Junín (Tabla 1). La Tasa de incidencia estandarizada por edad fue de 12.9 (IC 11.9 -13.9) por cada 100,000 habitantes.

**Tabla 1. Características sociodemográficas.**

Características	Total	Hombres	Mujeres	Valor p (hombres vs mujeres) *
<b>Cohorte</b>	169	107 (63.3%)	62 (36.7 %)	
<b>Edad (años)</b>				<b>0.0131</b>
Media $\pm$ DE	46.3 $\pm$ 21.2	43.3 $\pm$ 20.8	51.2 $\pm$ 20.9	
Mediana	44	39	50.5	
Rango	[0-96]	[0-96]	[3-96]	
Rango inter-cuantil	32	30	29	
<b>Departamento</b>				0.509
Junín	149 (88.2%)	93 (55%)	56 (33.2%)	
Pasco	20 (11.8%)	14 (8.3%)	6 (3.5%)	

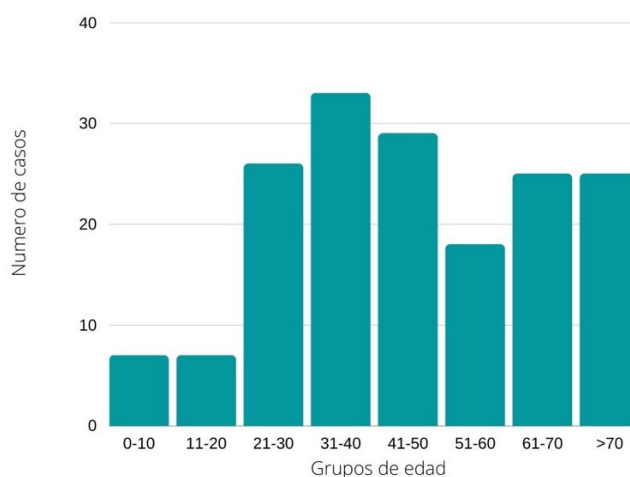
Pruebas estadísticas: chi cuadrado y t-Student a dos colas.

La Figura 1 muestra el número de casos que se ha reportado en el INEN para el área de Junín y Pasco entre los años 2007 a 2019. Se observó un aumento de casos en los años 2010-2012 y 2016-2018.



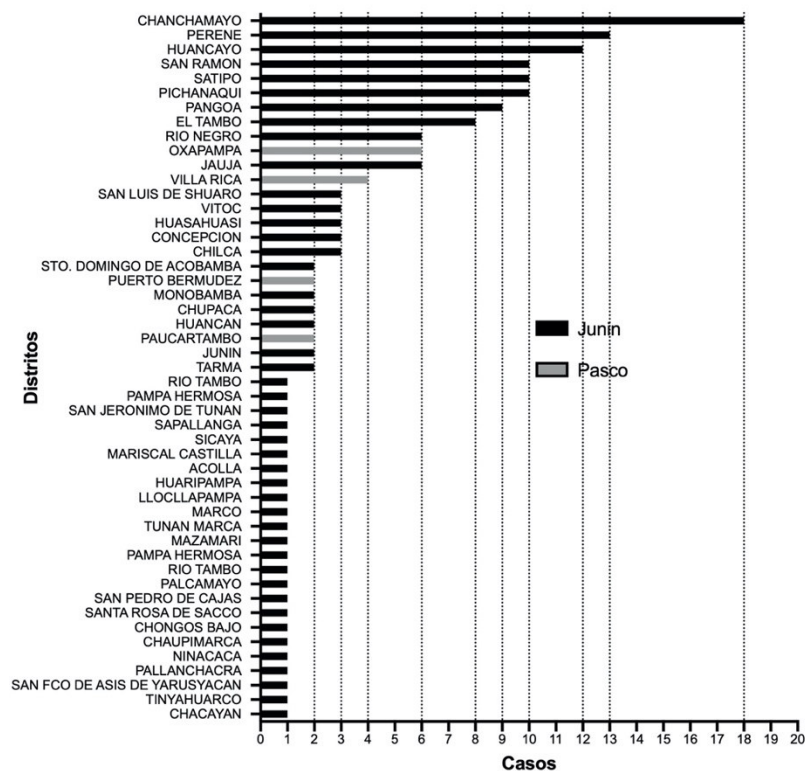
**Figura 1. Casos de cáncer hepatocelular durante el periodo 2007-2019.**  
Fuente. Elaboración propia, Datos: INEN (N=169)

Al estratificar por grupos de edad, se observó una tendencia bimodal entre los rangos de edad entre 21-50 y mayores de 60 años (Figura 2).



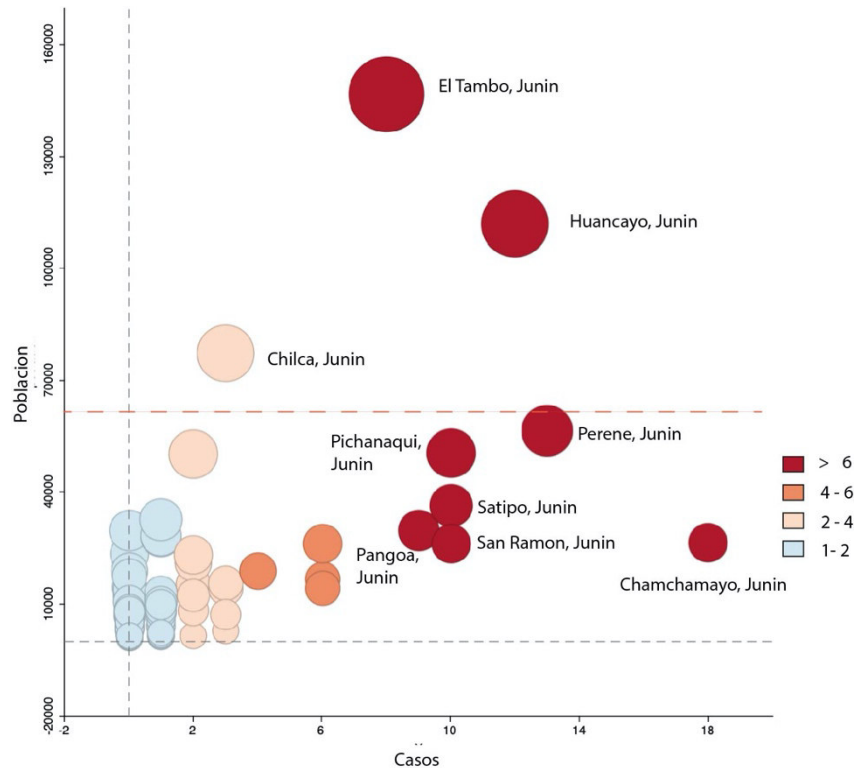
**Figura 2. Casos de cáncer hepatocelular por grupos de edad (2007-2019).**  
Fuente. Elaboración propia, Datos: INEN

El distrito de Chanchamayo presentó el mayor número de casos ( $n = 18$ ), seguido por los distritos de Perene, Huancayo (13 y 12 casos), San Ramón, Satipo, Pichanaqui, Pangoa y Tambo con de 8 a 10 casos (Figura 3).



**Figura 3. Casos de cáncer hepatocelular por departamento y distrito (2007-2019).** Fuente. Elaboración propia, Datos: INEN (N=169)

No se observó correlación entre el número de habitantes por distrito y el número de casos (Pearson,  $p=0.078$ ). La mayoría de los casos estaban en los distritos del departamento de Junín y con poblaciones de entre 10,000 y 60,000 habitantes (Figura 4).



**Figura 4. Casos de cáncer hepatocelular vs población distrital (2007-2019). Fuente. Elaboración propia, Datos: INEN (N=169)**

El área en estudio se presenta en la Figura 5. Los departamentos de Junín y Pasco pertenecen al área central del Perú y comprenden zonas al oeste en la región andina y la selva amazónica al este.



**Figura 5. Área en estudio (Junín y Pasco). Fuente. Elaboración propia**

#### 4.1.2 Uso de pesticidas

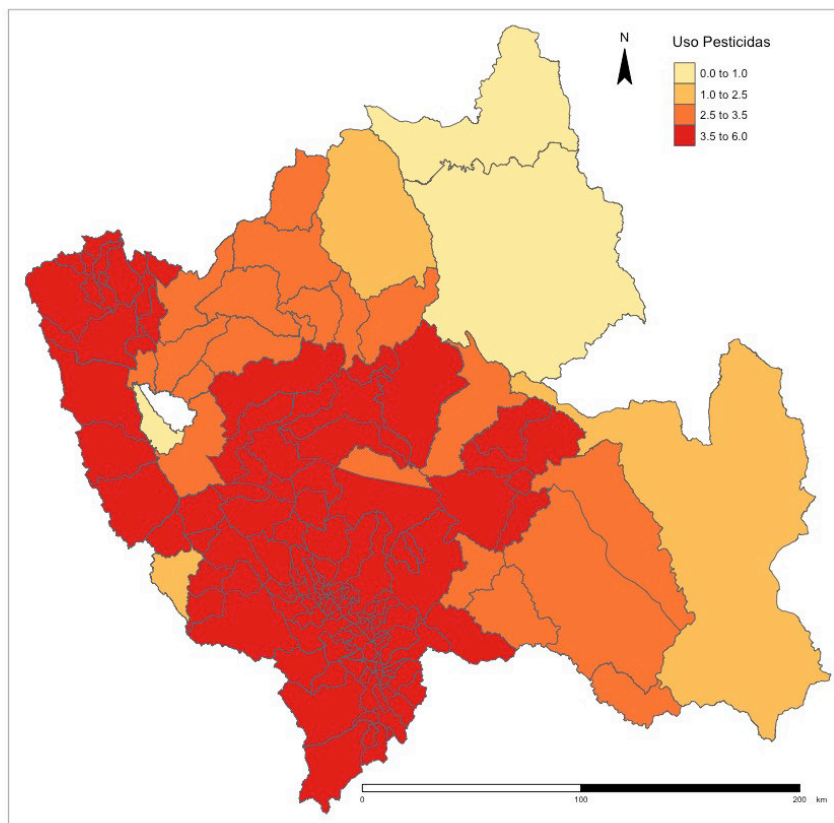
La Tabla 2 reporta los índices promedio de uso de pesticidas de los 10 distritos con más casos reportados. La mayoría está con un promedio por arriba de 3.5 kg/ha. Los niveles más altos (> 3.5 kg/ha) se encuentran en la parte central del área en estudio y luego disminuyen en dirección a la región andina y la selva (Figura 6).

**Tabla 2. Índice promedio de uso de pesticidas en referencia al número de casos.**

Provincia	Distrito	Casos	Índice promedio*	Valor mínimo	Valor máximo
Chanchamayo	Chanchamayo	18	3.8	3.5	4.3
Chanchamayo	Perene	13	3.6	2.9	3.9
Huancayo	Huancayo	12	3.6	3.4	3.9
Chanchamayo	Pichanaqui	10	3.4	2.5	3.8
Chanchamayo	San Ramon	10	3.6	3.5	3.8
Satipo	Satipo	10	3.6	3.5	3.8
Satipo	Pangoa	9	3.0	0.0	3.7
Huancayo	El Tambo	8	3.7	3.5	3.9
Jauja	Jauja	6	4.1	3.8	4.7
Satipo	Rio Negro	6	3.7	3.6	3.7

\*Valores en kg/ha. Fuente. Elaboración propia, Datos: INEN - The Global Pesticide Grids (PEST-CHEMGRIDS) v 1.01





**Figura 6. Mapa del índice de uso de pesticidas. Fuente. Elaboración propia, Datos: PEST-CHEMGRIDS v 1.01**

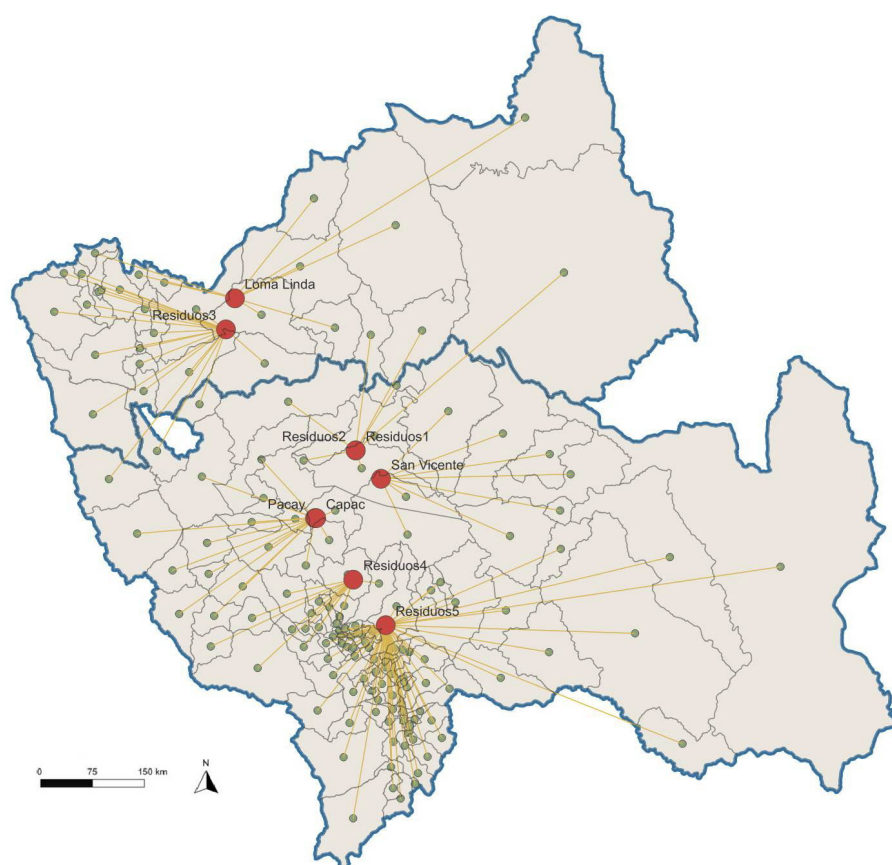
#### **4.1.3 Distancia a actividades/pasivos mineros.**

Entre los diez distritos más cercanos a actividades mineras estaban en los primeros lugares San Ramón (7.9 km), Chanchamayo (10 km), y Vitoc (12.8 km); los cuales están ubicados en la provincia de Chanchamayo, departamento de Junín (Tabla 3). En la Figura 7 se visualiza el resultado del cálculo de las distancias a puntos de actividad o residuos mineros.

**Tabla 3. Distancia a actividades y pasivos mineros en referencia al número de casos**

Provincia	Distrito	Casos	Mina/Pasivo	Distancia en Km
Chanchamayo	San Ramón	10	Residuos	7.89
Chanchamayo	Chanchamayo	18	Residuos	9.97
Chanchamayo	Vitoc	3	San Vicente	12.83
Jauja	Acolla	1	Residuos	16.93
Concepción	Concepción	3	Residuos	17.7
Jauja	Jauja	6	San Vicente	19.5
Jauja	Huaripampa	1	Residuos	19.7
Huancayo	San Jerónimo de Tunan	1	Residuos	20.7
Pasco	Paucartambo	2	Residuos	21.5
Tarma	Huasahuasi	3	Residuos	22.0

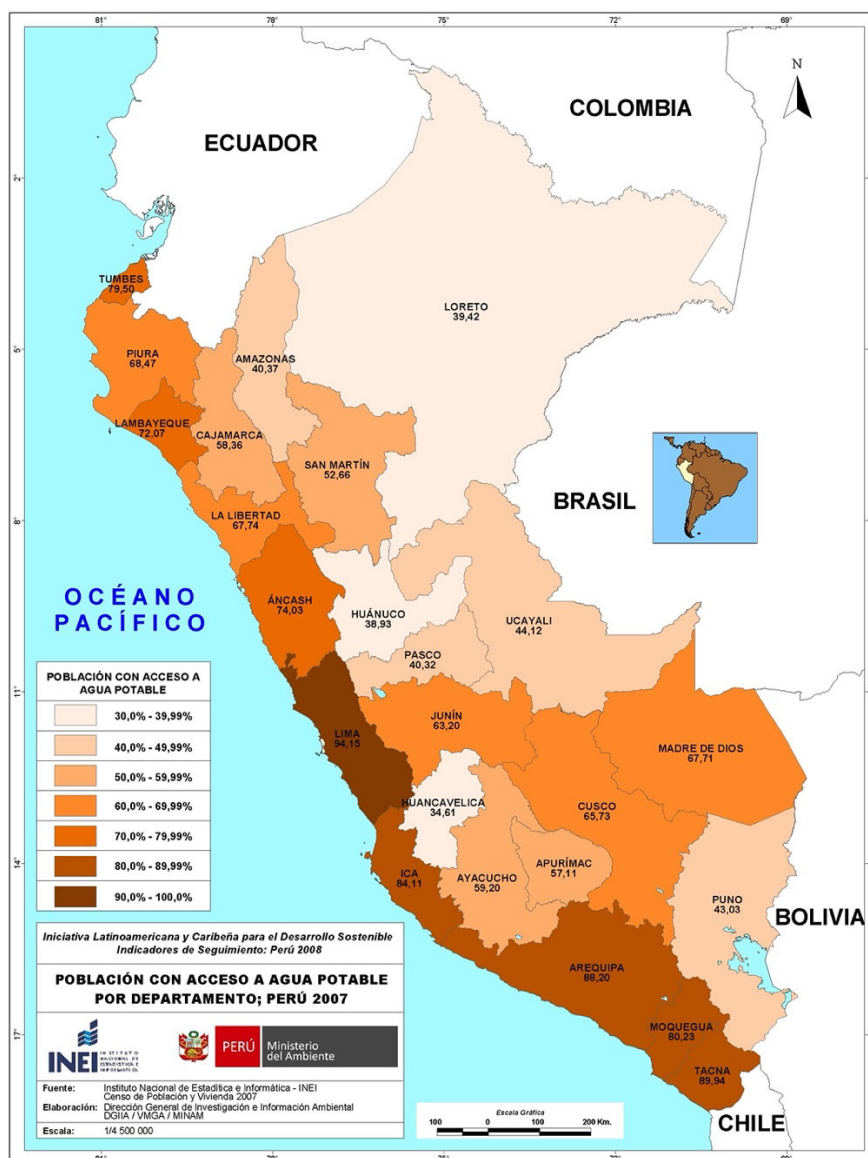
*Fuente. Elaboración propia, Datos: INGENMET – INEN*



**Figura 7. Distancia de distritos a sitios de actividad minera. Fuente. Elaboración propia, Datos: INGENMET**

#### 4.1.4 Déficit de agua.

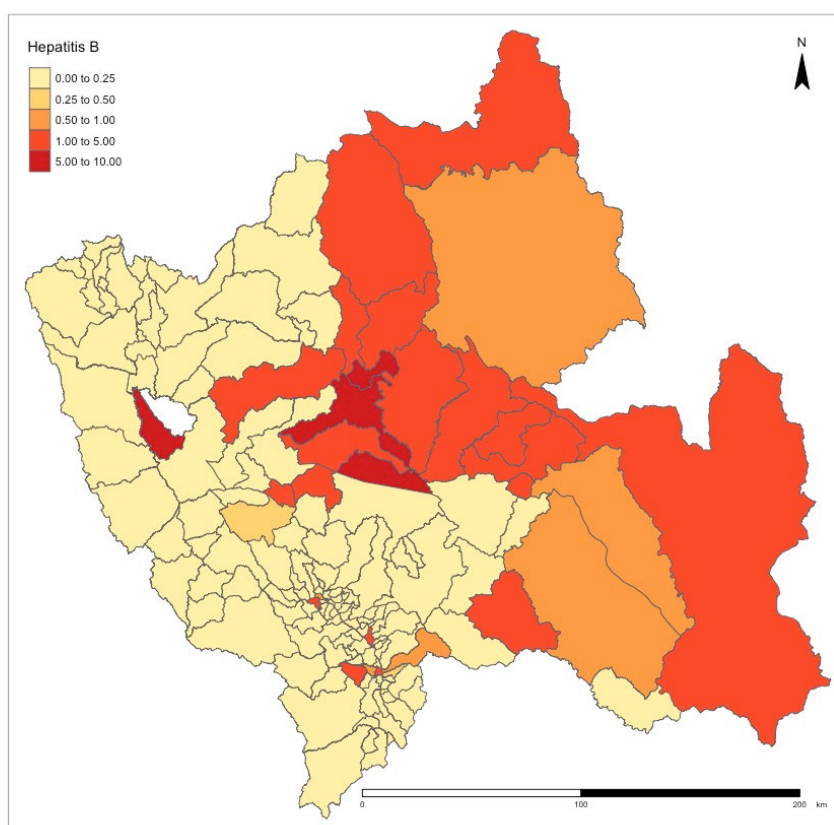
En la Figura 8 se presenta el porcentaje de déficit de agua en todo el Perú en el año 2007. En el 2018 solo el 63.2% Junín y el 40.32% en Pasco, tenían acceso a agua potable,



**Figura 8. Porcentaje de población con acceso a agua potable por departamento en Perú 2007. Fuente. Ministerio del ambiente (MINAM)**

#### 4.1.5 Hepatitis B.

En la Figura 9 se presenta la prevalencia promedio a nivel distrital del área de estudio. San Ramón, Ondores y Vitoc fueron los distritos con mayor prevalencia.



**Figura 9. Prevalencia promedio de Hepatitis B en la región Junín-Pasco para el periodo 2007-2019. Fuente. Elaboración propia, Datos: Ministerio de Salud (MINSA)**

#### 4.1.6 Tasa estandarizada de incidencia (SIR)

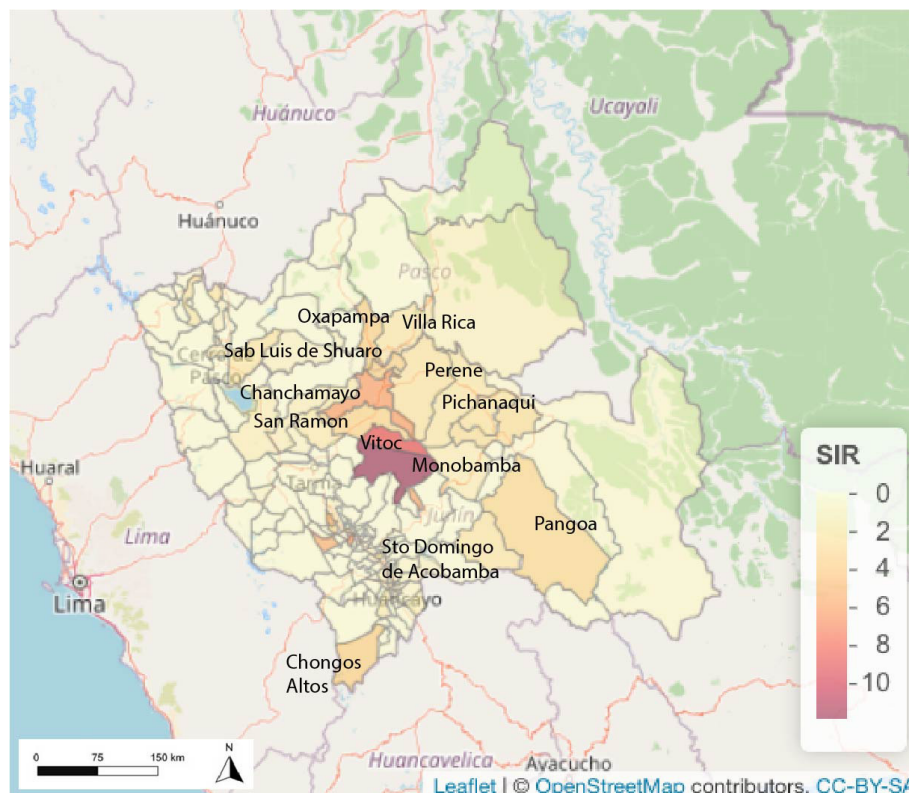
La tasa estandarizada de incidencia por distrito mostró a las provincias de Chanchamayo y Jauja con valores mayores de 6. Los distritos de Mariscal Castilla, Tunan Marca, y Llocllapampa de las provincias de Concepción y

Jauja mostraron valores entre 5.2 y 5.6 (Tabla 4). La figura 10 muestra la distribución de los valores a nivel distrital.

**Tabla 4. Distritos con alta tasa estandarizada de incidencia**

Provincia	Distrito	Casos observados	Casos esperados	SIR*
Jauja	Monobamba	2	0.2	11.74
Chanchamayo	Vitoc	3	0.3	8.77
Jauja	Huaripampa	1	0.2	6.14
Chanchamayo	Chanchamayo	18	3.0	6.08
Concepción	Mariscal Castilla	1	0.2	5.62
Jauja	Tunan Marca	1	0.2	5.27
Jauja	Llocllapampa	1	0.2	5.24
Huancayo	Chongos Alto	1	0.3	3.70
Oxapampa	Oxapampa	6	1.7	3.61
Chanchamayo	San Luis De Shuaro	3	0.9	3.51
Chanchamayo	San Ramon	10	3.0	3.39

\*Valor >1: casos observados superan los esperados

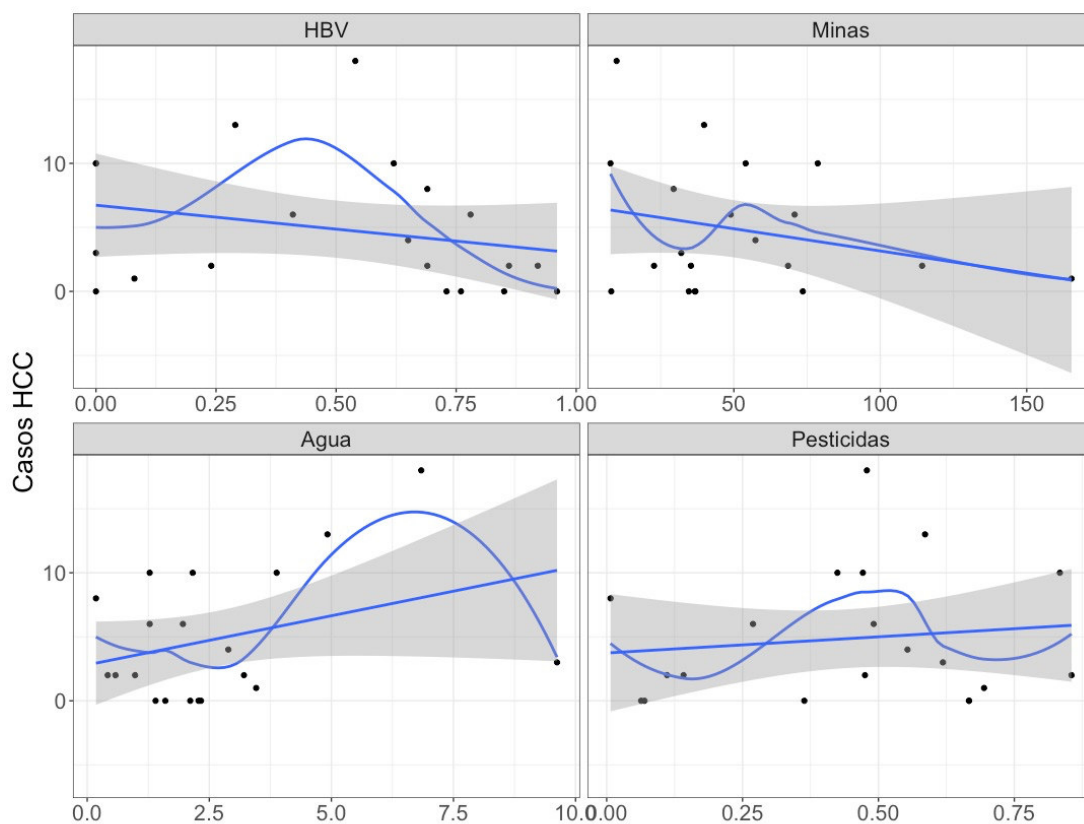


**Figura 10. Mapa de tasa estandarizada de incidencia por distrito. Fuente:**

**Elaboración propia**

#### 4.1.7 Análisis geoespacial multivariado.

Para lograr un ajuste adecuado en el modelo geoespacial, primero se analizó la relación de las variables predictoras con el número de casos. Se encontraron relaciones cuadráticas y lineales, por lo que se decidió utilizar al inicio un modelo lineal generalizado (GLM) para así ajustar la ecuación final que se incorporaría al modelo geoespacial (INLA), (Figura 11).



**Figura 11. Relación de variables predictoras pre-ajuste del modelo GLM.**

**Fuente. Elaboración propia**

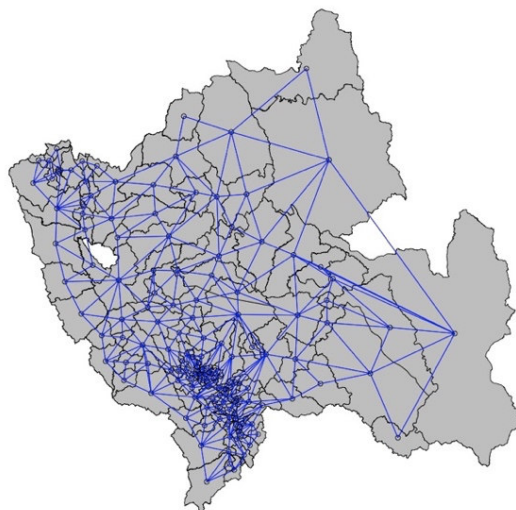
La fórmula resultante fue:

$$\lambda = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_1^2 + \beta_3 X_2 + \beta_4 X_3 + \beta_4 X_3^3 + \beta_5 X_4 + \beta_6 X_4^2$$

En donde  $X_1$  es HBV,  $X_2$  es la distancia a actividades mineras,  $X_3$  es el déficit de agua potable y  $X_4$  el uso de pesticidas.



Posteriormente, se calculó una matriz de adyacencia, para definir los efectos aleatorios de cada distrito (figura 12).



**Figura 12. Matriz de adyacencia (índice distrital espacial).** Fuente. **Elaboración propia**

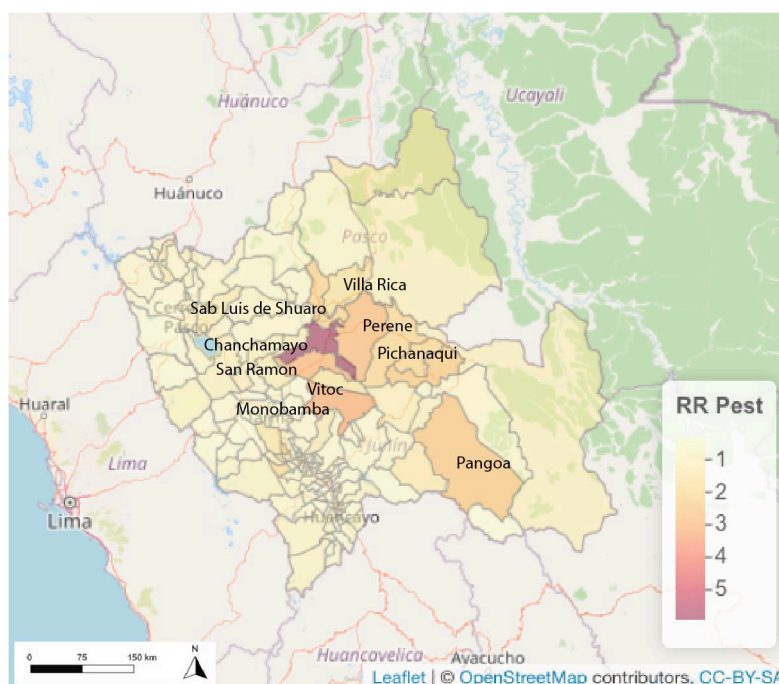
El modelo resultante del ajuste GLM y la matriz de adyacencia se incorporaron a tres modelos geoespaciales INLA: Dos modelos para evaluar independientemente el uso de pesticidas y la actividad minera y poder compararlos, y el tercero para evaluar geolocalización usando todas las variables.

#### **4.1.7.1 Uso de pesticidas**

Como resultado se obtuvo que los distritos con riesgos relativos significativos eran en el departamento de Junín: Chanchamayo (RR 6.17, 3.72 – 9.23), San Ramón (RR 2.79, 1.62 – 5), Perene (RR 2.37, 1.28 – 3.78), y Pichanaqui (RR 1.77, 1.09 – 3) de la provincia de Chanchamayo, y los distritos de Rio Negro (RR 2.06, 1.15 – 3.76) y Satipo (RR 1.98, 1.21 – 3.47) de la provincia de Satipo. En el departamento de Pasco resultó significativo, el distrito de Villa Rica (RR 1.85, 1.03 – 3.67), provincia de Oxapampa. (Figura 13).

#### 4.1.7.2 Actividades mineras

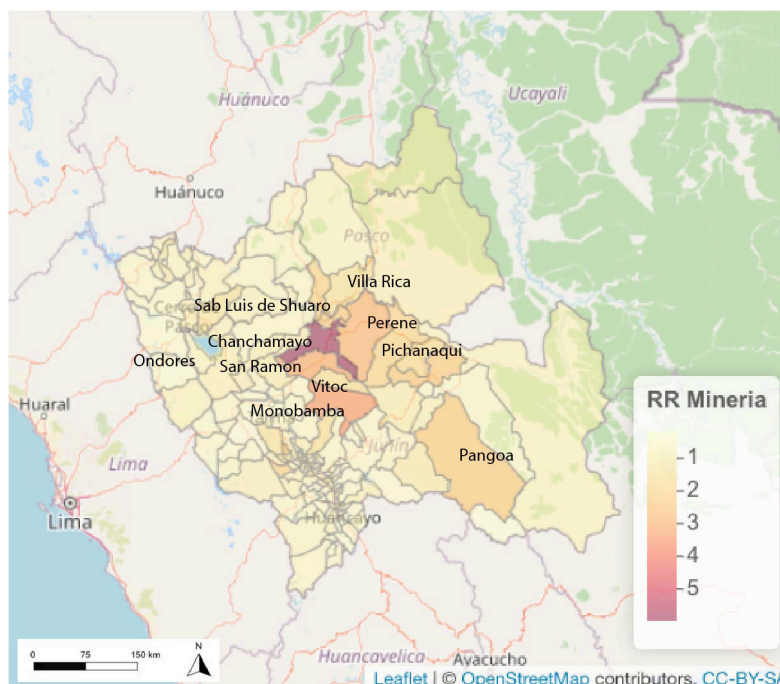
El análisis del efecto de la distancia a actividades mineras mostró que los distritos con riesgo significativo de exposición son: Chanchamayo (RR 5.93, 3.54 – 8.91), San Ramon (RR 3.71, 2.09 – 5.86), San Luis de Shuaro (RR 2.74, 1.06 – 5.93), Perene (RR 2.4, 1.3 – 3.82), y Pichanaqui (RR 2.02, 1.18 – 3.19), de la provincia de Chanchamayo; Y: Satipo (RR 2.46, 1.39 – 3.94) y Rio Negro (RR 2.24, 1.06 – 4) de la provincia de Satipo (Figura 14).



*Figura 13. Mapa de Riesgo Relativo por uso de pesticidas por distrito.*

*Fuente. Elaboración propia*





**Figura 14. Mapa de Riesgo Relativo por cercanía a actividades mineras por distrito. Fuente. Elaboración propia**

Al comparar los resultados de los dos modelos, se observó que la mayoría de los distritos con riesgo relativo más elevado eran los más expuestos a actividades mineras, solo Chanchamayo tenía mayor riesgo relativo por uso de pesticidas. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas debido a que existe un traslape en los intervalos de confianza (Tabla 5).

**Tabla 5. Comparación de Riesgos Relativos entre el uso de pesticidas y la distancia con actividad minera**

Provincia	Distrito	Casos	Minería			Pesticidas		
			RR	LI	LS	RR	LI	LS
Chanchamayo	Chanchamayo	18	5.93	3.54	8.91	<b>6.18</b>	3.72	9.23
Chanchamayo	San Ramon	10	<b>3.71</b>	2.09	5.86	2.79	1.62	5
Chanchamayo	San Luis de Shuaro	3	<b>2.74</b>	1.06	5.93	1.59	0.67	4.5
	Satipo	10	<b>2.46</b>	1.39	3.94	1.98	1.21	3.47
Chanchamayo	Perene	13	<b>2.4</b>	1.3	3.82	2.37	1.28	3.78
	Satipo	6	<b>2.23</b>	1.06	4	2.06	1.15	3.76
Chanchamayo	Pichanaqui	4	<b>2.01</b>	1.17	3.19	1.77	1.09	3

Modelo estadístico INLA;

#### 4.1.8 Geolocalización

Se encontró evidencia significativa que indicó que varios distritos del departamento de Junín tienen mayor riesgo a desarrollar cáncer hepatocelular. Los tres primeros fueron: Chanchamayo (RR 6.15, 3.69 – 9.2), San Ramón (RR 3.54, 1.96 – 5.68), y Río Negro (RR 2.49, 1.15 – 4.27), (Figura 13, Tabla 7). En la Tabla 6 se presentan los riesgos relativos de cada variable que dimensionan la geolocalización. El resultado del análisis de residuos del modelo estadístico INLA se presenta en el anexo 2. El resultado del cálculo de la estadística Moran I de autocorrelación espacial fue significativo ( $p < 0.001$ , Figura 16).

*Tabla 6. Riesgos relativos sin ajustar por geolocalización*

Distrito	Hepatitis B			Minería			Pesticidas			Déficit de agua potable		
	RR	LI	LS	RR	LI	LS	RR	LI	LS	RR	LI	LS
Chanchamayo	5.84	3.49	8.77	5.15	3.08	7.82	5.27	3.14	8.01	4.96	2.91	7.63
San Ramon	3.22	1.95	5.33	3.18	1.67	5.24	2.98	1.52	5.01	3.14	1.64	5.19
Satipo	2.31	1.43	3.78	2.23	1.15	3.74	2.07	1.02	3.55	2.22	1.14	3.72
Perene	2.42	1.32	3.84	2.38	1.40	3.63	2.43	1.42	3.70	2.38	1.39	3.63
Rio Negro	1.92	1.04	3.67	2.34	1.01	4.30	2.42	1.05	4.42	2.26	0.96	4.18

Modelo estadístico INLA

*Tabla 7. Riesgos relativos ajustados por geolocalización*

Depto.	Provincia	Distrito	Población	Casos	Geolocalización		
					RR	LI	LS
Junín	Chanchamayo	Chanchamayo	26310	18	6.15	3.69	9.2
Junín	Chanchamayo	Perene	56292	13	2.37	1.28	3.78
Junín	Chanchamayo	San Ramon	26088	10	3.54	1.95	5.68
Junín	Satipo	Satipo	36307	10	2.23	1.2	3.7
Junín	Chanchamayo	Pichanaqui	50529	10	2.16	1.26	3.38
Junín	Satipo	Rio Negro	25981	6	2.42	1.15	4.27

Modelo estadístico INLA

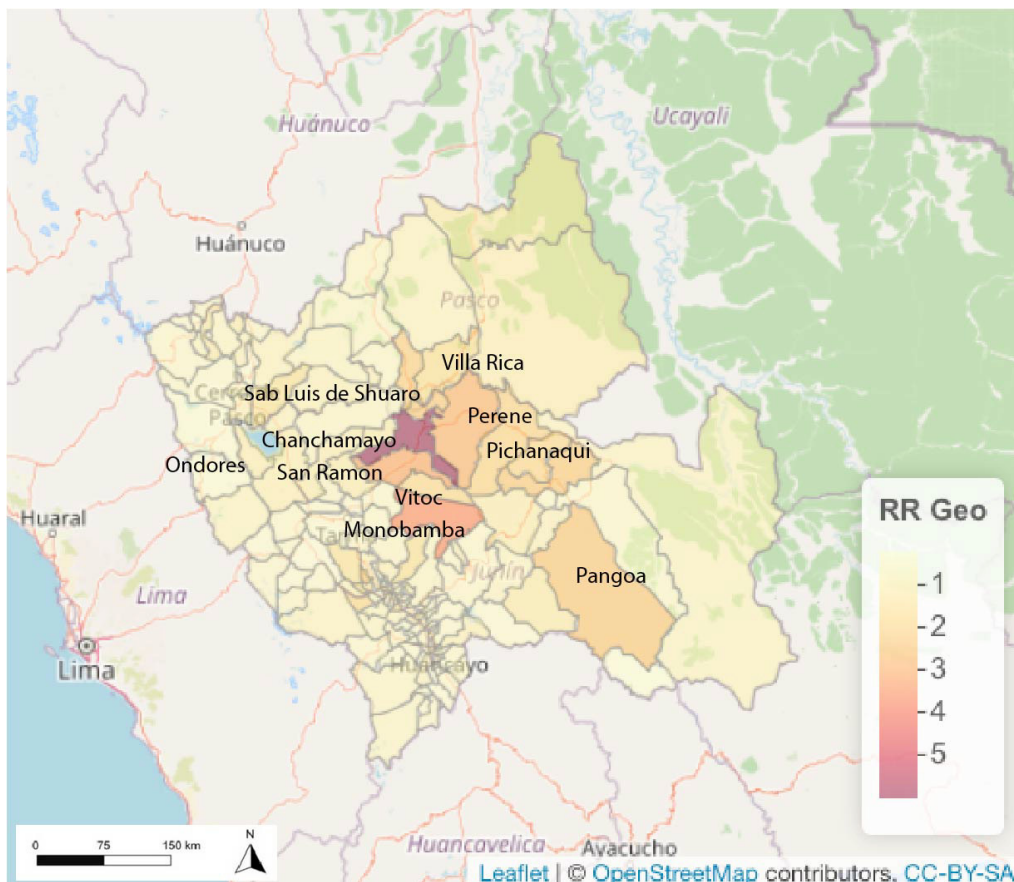


Figura 15. Mapa de riesgo por geolocalización. Fuente. Elaboración propia

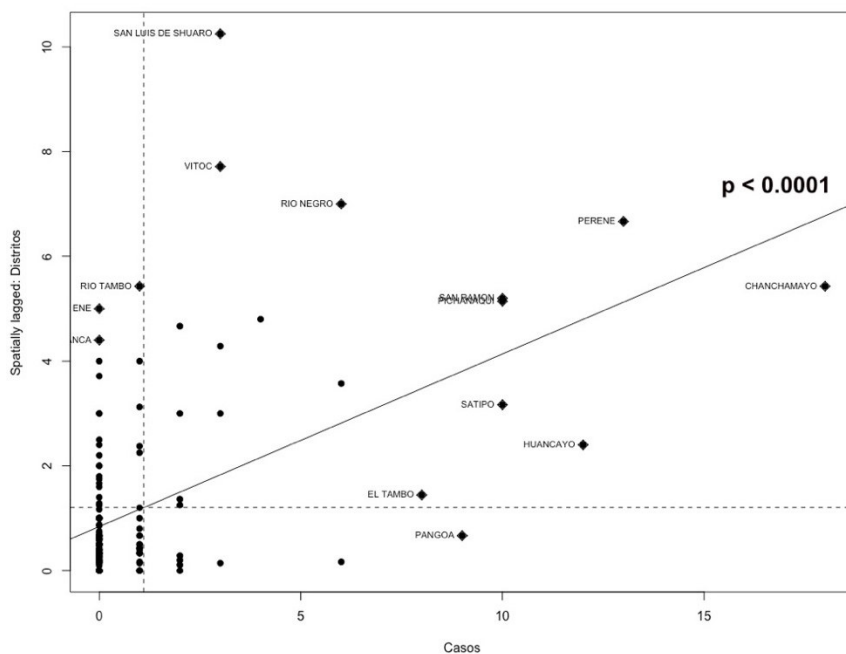


Figura 16. Gráfico de autocorrelación espacial. Fuente. Elaboración propia

## CAPITULO 5: DISCUSIÓN

Según los objetivos de esta tesis, los resultados evidencian que la geolocalización y los factores del entorno donde los casos observados se desenvuelven geográficamente tienen una asociación a la incidencia de cáncer de hígado reportada en el INEN durante el periodo 2005-2019.

Se pudo comprobar la hipótesis general que *"La geolocalización está asociada a la incidencia de cáncer hepatocelular en los habitantes de las regiones de Junín y Pasco durante el periodo de 2007 a 2019"*. La existencia significativa de autocorrelación espacial y los riesgos relativos obtenidos (Tabla 7) nos permite inferir que, en el departamento de Junín existe una incidencia de cáncer de hígado significativamente conglomerada después de ajustar por diversos factores y que no es producto del azar. Esto advierte que en esa región existen zonas en donde específicamente los casos observados de cáncer hepático están superando los casos esperados. Aparentemente por condiciones particulares en el hábitat de la población y así como inicialmente lo reflejan los valores SIR (Figura 8).

En esa misma línea, con relación a la hipótesis específica que "Existen distritos de las regiones de Junín y Pasco con mayor riesgo a desarrollar cáncer hepatocelular", los resultados presentados en la tabla 7 comprueban significativamente que existen distritos con mayor riesgo a desarrollar cáncer hepático. Esto condice con el hecho que diversos factores de riesgo están presentes en esa área y que podrían estar contribuyendo a un efecto multicausal como son: comida contaminada con pesticidas y metales pesados, exposición a actividades mineras, existencia de vectores portadores de enfermedades como hepatitis B y otros factores socioeconómicos como la falta de acceso a agua potable. Esta situación estaría variablemente potenciando en forma combinada el riesgo a desarrollar y/o complicar enfermedades. Los resultados estarían coincidiendo con lo que plantea Christopher Wild en el reporte mundial del cáncer de la OMS-IARC, en donde

la alta prevalencia de exposiciones ambientales y la duración de la exposición a lo largo de la vida dan como resultado altos riesgos atribuibles a la población, aunque los riesgos relativos sean bajos (39).

La perspectiva de este estudio de usar nuevas tecnologías nos permitió realizar evaluaciones profundas de múltiples exposiciones relacionadas con carcinógenos en el ambiente, lo cual está de acuerdo con lo planteado por P. Vineis en su proyecto "Exposomics" (60).

Es de conocimiento, que existen pocos estudios que investigan la asociación entre cáncer y exposición a pesticidas o actividades mineras en el Perú. Sin embargo, estudios a nivel global que analizan medio ambiente y cáncer, guardan similitud con nuestros resultados, como lo publicado por Lynch y colaboradores (61), donde usando metodología espacial, encontraron un clúster de cáncer de hígado asociado a características de ciertas áreas geográficas y pudieron determinar cuáles eran las zonas de mayor riesgo. A diferencia de esta tesis, ellos solo estudiaron exposición a factores sociodemográficos. De igual forma, Georgia S. Mueller y colaboradores (23) pudieron probar que actividades mineras y geolocalización estaban significativamente asociadas a incidencia y mortalidad de varios tipos de cáncer (colorrectal, próstata, y pulmón) después de ajustar por varios factores. En otro estudio, Eugenia Mariné Barjoan y colaboradores (62), después de comparar incidencias de casos de cáncer como leucemia mieloide, sarcomas, mieloma, y de pulmón, comprobaron que la geolocalización estaba asociada a la alta incidencia de casos y emisiones de plantas incineradoras.

De forma plausible, debido a la gran cantidad de residuos por pesticidas aplicados cada año por el 88% de los agricultores (8) y la cantidad de desechos de las actividades mineras que iniciaron hace más de 50 años en Junín [69,277 Ha. activamente explotadas al 2019, (10)], se estarían potencialmente contaminando aguas superficiales y profundas. Esto se cumpliría al estar siendo dispersados por factores como la precipitación, tasa de aplicación, y la evotranspiración de los cultivos; y posteriormente ser

transportados en diferentes escalas a aguas superficiales y subterráneas como ocurre a través de la filtración y el escurrimiento (63).

Las provincias donde se encontró mayor riesgo como Satipo y Chanchamayo estarían obligadas a buscar fuentes alternas de agua tanto de riego como potable, ya que ambas tienen el mayor porcentaje de poblaciones rurales sin agua potable: 53.6% y 53.3% respectivamente (DATASS - Perú, 2022). El área en estudio está dominada en su totalidad por la cuenca del río Perene, la cual tiene pasivos mineros priorizados como de muy alto nivel de riesgo de contaminación (65). Aún no existen estudios que hayan confirmado niveles de contaminación en el río Perene, sin embargo, cuencas aledañas en el mismo departamento, ya han sido reportadas como contaminadas con metales pesados (66).

La ingesta crónica de contaminantes producidos por pesticidas y actividades mineras ha sido relacionada con incidencia y mortalidad de diferentes tipos de cáncer (31), incluyendo el hepatocelular. Esto coincide con lo publicado por Weijing Wang y colaboradores (19) que encontraron que la ingesta de agua contaminada por arsénico estaba asociada con un elevado riesgo de mortalidad de cáncer de hígado. Y en forma similar, con lo publicado por Trang VoPham y colaboradores (27) donde se encontró un aumento significativo de riesgo a desarrollar cáncer de hígado en relación a los niveles en sangre del pesticida dichloro-diphényltrichloroéthane (DDT).

En consecuencia, la contaminación estaría creíblemente alcanzando la cadena alimenticia. Como lo demuestra un estudio en el Departamento de Junín, en donde hasta a un 40% de los vegetales producidos ahí como la palta, yuca, cacao y maíz se les encontró niveles de pesticidas y metales pesados como arsénico, cadmio, y plomo por arriba de los límites máximos permitidos (28). Además, ya ha sido reportado que habitantes de Junín, Huancavelica, e Ica muestran en su organismo elevados niveles de contaminación por pesticidas. Estos niveles son hasta 10 veces mayor comparado a otras poblaciones (29).

La evolución de este problema aparenta haber llegado inclusive a que en muestras de tejido tumoral de cáncer hepático en pacientes de diversas regiones (incluyendo el área en estudio) del Perú se encontraron niveles elevados de metales pesados como selenio y cadmio al haber sido comparados a otras poblaciones europeas (26).

En cuanto a los objetivos específicos: *“Vivir en cercanía de áreas de explotación minera o a áreas donde se usan pesticidas aumenta el riesgo de desarrollar cáncer hepatocelular”*, se pudo determinar que las actividades mineras y uso de pesticidas sí representan una exposición de riesgo en esta región (Tabla 5). La cercanía a actividades mineras mostró ser la variable con riesgos relativos más elevados comparado con el uso de pesticidas; sin embargo, la diferencia no fué significativa. Esto pudieran estar reflejando la posible multicausalidad antes mencionada. El alto riesgo encontrado en el distrito de Chanchamayo coincide con que de entre todos los distritos con significancia estadística en riesgos relativos, es el distrito con más uso de pesticidas, más casos observados, y el segundo más cercano a actividades mineras

Anteriormente, se ha comprobado que la hepatitis B tiene un rol muy importante en el desarrollo de cáncer de hígado aproximadamente un 60-70% de pacientes infectados crónicamente con esta enfermedad desarrollarán cáncer hepatocelular en diferentes circunstancias (67). En esa región, hay ciertos distritos con alta prevalencia de hepatitis B, incluyendo los que salieron con mayor riesgo en esta tesis. Sin embargo, no se sabe si son infecciones crónicas o agudas de acuerdo con el reporte emitido por el centro de control de enfermedades del Perú (CDC - 2022). En contraste, se ha comprobado que la infección por hepatitis B no necesariamente desarrollaría cáncer. Es de señalar, que el comportamiento molecular del virus a nivel tumoral en pacientes peruanos no coincide con lo encontrado en otras poblaciones. Se ha podido comprobar que el virus presenta una carga viral muy baja en el tumor. Lo que promueve a pensar que otros factores epigenéticos están teniendo un rol sinérgico en su desarrollo y evolución (18,68).

En relación con la incidencia de cáncer en esa región, se observó una distribución bimodal al estratificar por grupos de edad. La incidencia de cáncer en los habitantes menores de 30 años se ve disminuida y vuelve a elevarse en personas mayores de 60 años. Este dato coincide con lo encontrado a nivel global por Zhenqiu Liu y colaboradores (69), en donde se analiza la incidencia de cáncer hepático en un periodo similar. Este fenómeno podría atribuirse a las campañas de vacunación por hepatitis B que se realizan en Perú y a nivel global en personas jóvenes. De acuerdo con los boletines periódicos del CDC-Perú, en el periodo del 2018-2021 no se superó el 90% de recién nacidos vacunados, dejando de vacunar a 295,186.

En otro aspecto, establecer una asociación de enfermedades como el cáncer con el medio ambiente es complejo. Estudiar estos efectos requiere de recopilar datos de exposición por largos periodos de tiempo. Una limitante de esta tesis es que carece del efecto de la temporalidad de la exposición en el análisis y la limitada información de niveles de contaminación en suelos y agua directamente en la zona de estudio. Esto dificultó obtener mejores resultados y su interpretación. Otra limitante es que, por la naturaleza del estudio, hay un potencial de caer en la “falacia ecológica” al usar estimados poblacionales para medir exposición y covariables.

En contraste, nuestro estudio tiene fortalezas en tanto el método utilizado no solo permite analizar coordenadas puntuales de casos observados, sino también, la medición del efecto de diversos factores de su entorno. Esto permite modelizar combinadamente características que no son tomadas en cuenta por métodos standard y poder controlar de mejor manera efectos confusores (56). Además, es uno de los pocos estudios realizados en Perú que utiliza estadísticas geoespaciales para buscar con tal granularidad una asociación entre cáncer y medio ambiente.

En resumen, en la región de Junín y Pasco existe un riesgo significativo a desarrollar cáncer hepático. Específicamente en los distritos de Chanchamayo, San Ramón, Rio Negro, Perene, Satipo, y Pichanaqui.



Los resultados demuestran la importancia de estudiar estos factores dada la escasez de investigaciones en el Perú sobre el papel del medio ambiente en el cáncer o la cancerogénesis. Se vuelve necesario explorar la presencia de riesgos sub-estudiados o hasta ahora desatendidos en pacientes con cáncer. En consecuencia, y tomando como referencia lo encontrado en la región de Junín y Pasco, surgen nuevas preguntas de investigación cómo:

- ¿Cuáles son los contaminantes ambientales específicos asociados con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de hígado?
- ¿Existe contaminación alimentaria relacionada al cáncer de hígado?
- ¿Existe una relación dosis-respuesta entre la exposición a contaminantes ambientales y la incidencia de cáncer de hígado?
- ¿Cómo varía el riesgo de cáncer de hígado relacionado con la contaminación ambiental según la edad, el género, la genética y otros factores de riesgo?
- ¿Qué medidas preventivas pueden reducir el riesgo de cáncer de hígado asociado con la exposición a la contaminación ambiental?
- ¿Como ha variado en el tiempo el riesgo a desarrollar cáncer hepático por la aplicación de la vacuna de la hepatitis B en el Perú?
- ¿Cuál es el impacto económico y social de los casos de cáncer de hígado atribuibles a la contaminación ambiental en el Perú?
- ¿Cómo pueden las intervenciones privadas, individuales y comunitarias mitigar el riesgo de cáncer de hígado relacionado con la contaminación ambiental?

Esto en la práctica impulsará un mayor número de acciones focalizadas que irán disminuyendo la carga del cáncer, sus complicaciones y el riesgo a desarrollarlo.

## CONCLUSIONES

En esta tesis se determinó que la geolocalización está asociada a la incidencia de cáncer hepatocelular en los habitantes de las regiones de Junín y Pasco durante el periodo de 2007 a 2019, dado que los casos están conglomerados con autocorrelación espacial y las actividades mineras, el uso de pesticidas, la hepatitis B, y el déficit de agua potable contribuyen al riesgo a desarrollar cáncer hepatocelular en esa región.

Sobre los objetivos específicos:

Se determinó que vivir en cercanía de áreas de explotación minera, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer hepatocelular, porque se comprobó que la distancia a actividades mineras es un riesgo positivo de exposición para la población de esa región.

Se determinó que vivir en cercanía de áreas donde se usan pesticidas, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer hepatocelular, porque se comprobó que el índice de uso de pesticidas en esa región representa un riesgo positivo de exposición. Sin embargo, dicho riesgo presenta variaciones con relación a la distancia a actividades mineras.

Se determinó que existen distritos en las regiones de Junín y Pasco con mayor riesgo a desarrollar cáncer hepatocelular, porque se comprobó que en los distritos de Chanchamayo, San Ramón, Rio Negro, Perene, Satipo, y Pichanaqui existe mayor riesgo a desarrollar cáncer hepatocelular.

## RECOMENDACIONES

- Establecer o mejorar el sistema de vigilancia epidemiológica de esa zona.
- Reforzar la vacunación contra la hepatitis B en la región y garantizar que se complete el esquema. Esto ayudará a prevenir la infección por el virus de la hepatitis B y, en última instancia, reducir la incidencia de cáncer de hígado.
- Se recomienda llevar a cabo inspecciones regulares en las minas cercanas al río en esa región, para asegurar que se estén tomando medidas adecuadas para evitar la contaminación, como el manejo adecuado de los desechos
- Establecer un programa de monitoreo continuo de la calidad del agua en diferentes puntos a lo largo del río Perene. Esto permitiría detectar cualquier cambio en la calidad del agua y alertar rápidamente sobre posibles problemas de contaminación.
- Comunicar y capacitar a profesionales de la salud de primera línea, médicos generales, enfermeras, etc. para que sean capaces de detectar personas en riesgo o nuevos casos y sean reportados a tiempo.
- Instalar programas de educación y sensibilización de la comunidad sobre los riesgos de la contaminación del agua
- Promover prácticas sostenibles de minería que minimicen el impacto ambiental.
- Se recomienda hacer estudios similares que incluyan encuestas locales que permitan inferir no solo a nivel poblacional sino también individual.

- Promover la investigación con atención a este tipo de cáncer y así, identificar y conocer mejor el comportamiento de otros factores potencialmente protectores o de riesgo como la edad, el género, y la ancestría peruana.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gravitz L. Liver cancer. *Nature*. 2014 Dec 1;516(7529):S1–S1.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394–424.
3. MINSA P. Analisis de la situacion del cancer en el Peru, 2018. 2018.
4. MINSA, Ministerio de Salud. Analisis de la situacion del cancer en el Peru, 2013. Lima: Ministerio de Salud; 2013.
5. INEN. » Datos epidemiológicos Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Internet]. 2019 [cited 2023 May 27]. Available from: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>
6. Rahman MM, Ng JC, Naidu R. Chronic exposure of arsenic via drinking water and its adverse health impacts on humans. *Environ Geochem Health*. 2009 Apr;31(S1):189–200.
7. FAOSTAT [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 22]. Available from: <https://www.fao.org/faostat/en/#data>
8. INEI. Censo Nacional Agropecuario - CENAGRO [Internet]. 2012. Available from: <http://inei.gob.pe>
9. INEI. PERÚ Area Cultivada [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 22]. Available from: <http://inei.gob.pe>
10. SIMSA. Mina San Vicente [Internet]. 2022. Available from: <https://www.simsa.com.pe/mina-san-vicente>
11. Scott LC, Kuo TM, Il'yasova D, Mobley LR. Geospatial analysis of multiple cancers in individuals in the US, 2004–2014. *Ann Cancer Epidemiol*. 2021 Mar;5:2–2.
12. Kurwadkar S, Kanel SR, Nakarmi A. Groundwater pollution: Occurrence, detection, and remediation of organic and inorganic pollutants. *Water Environ Res*. 2020 Oct;92(10):1659–68.
13. Stachnik Ł, Korabiewski B, Raczyk J, Łopuch M, Wiczorek I. Arsenic pollution in Quaternary sediments and water near a former gold mine. *Sci Rep*. 2020 Oct 28;10(1):18458.
14. Wang N, Luo Y, Liu Z, Sun Y. Spatial distribution characteristics and evaluation of soil pollution in coal mine areas in Loess Plateau of northern Shaanxi. *Sci Rep*. 2022 Sep 30;12(1):16440.

15. Anguiano-Vega GA, Cazares-Ramirez LH, Rendon-Von Osten J, Santillan-Sidon AP, Vazquez-Boucard CG. Risk of genotoxic damage in schoolchildren exposed to organochloride pesticides. *Sci Rep.* 2020 Oct 16;10(1):17584.
16. Maggi F, Tang FHM, Black AJ, Marks GB, McBratney A. The pesticide health risk index - An application to the world's countries. *Science of The Total Environment.* 2021 Dec 20;801:149731.
17. Zhu Y, Costa M. Metals and molecular carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2020 Jul 17;41(9):1161–72.
18. Marchio A, Cerapio JP, Ruiz E, Cano L, Casavilca S, Terris B, et al. Early-onset liver cancer in South America associates with low hepatitis B virus DNA burden. *Sci Rep.* 2018 Aug 13;8(1):12031.
19. Wang W, Cheng S, Zhang D. Association of inorganic arsenic exposure with liver cancer mortality: A meta-analysis. *Environ Res.* 2014 Nov;135:120–5.
20. Palma-Lara I, Martínez-Castillo M, Quintana-Pérez JC, Arellano-Mendoza MG, Tamay-Cach F, Valenzuela-Limón OL, et al. Arsenic exposure: A public health problem leading to several cancers. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2020 Feb;110:104539.
21. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 May 26;17(11):3782.
22. Zhang H, Zhang R, Zeng X, Wang X, Wang D, Jia H, et al. Exposure to neonicotinoid insecticides and their characteristic metabolites: Association with human liver cancer. *Environ Res.* 2022 May 15;208:112703.
23. Mueller GS, Clayton AL, Zahnd WE, Hollenbeck KM, Barrow ME, Jenkins WD, et al. Manuscript title: Geospatial analysis of Cancer risk and residential proximity to coal mines in Illinois. *Ecotoxicology and Environmental Safety.* 2015 Oct 1;120:155–62.
24. Wyatt L, Ortiz EJ, Feingold B, Berky A, Diringier S, Morales AM, et al. Spatial, Temporal, and Dietary Variables Associated with Elevated Mercury Exposure in Peruvian Riverine Communities Upstream and Downstream of Artisanal and Small-Scale Gold Mining. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Dec 15;14(12):E1582.
25. Khazaei S, Mohammadbeigi A, Jenabi E, Asgarian A, Heidari H, Saghafipour A, et al. Environmental and ecological factors of stomach cancer incidence and mortality: a systematic review study on ecological studies. *Rev Environ Health.* 2020 Nov 18;35(4):443–52.
26. Cano L, Bertani S, Island ML, Cerapio JP, Ruiz E, Pineau P, et al. Metallomic profile in non-cirrhotic hepatocellular carcinoma supports a phenomenon of metal metabolism adaptation in tumor cells. *Sci Rep.* 2021 Jul 9;11(1):14195.

27. VoPham T, Bertrand KA, Hart JE, Laden F, Brooks MM, Yuan JM, et al. Pesticide exposure and liver cancer: a review. *Cancer Causes Control*. 2017 Mar;28(3):177–90.
28. Galagarza OA, Ramirez-Hernandez A, Oliver HF, Álvarez Rodríguez MV, Valdez Ortiz M del C, Pachari Vera E, et al. Occurrence of Chemical Contaminants in Peruvian Produce: A Food-Safety Perspective. *Foods*. 2021 Jun 24;10(7):1461.
29. Honles J, Clisson C, Monge C, Vásquez-Ocmín P, Cerapio JP, Palamy S, et al. Exposure assessment of 170 pesticide ingredients and derivative metabolites in people from the Central Andes of Peru. *Sci Rep*. 2022 Aug 8;12(1):13525.
30. OMS. Cancer Prevention Programme [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 21]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/cancer>
31. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 20]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
32. Camilo Adem, Thomas Petit. *Mémento de pathologie*. 4th ed. Vernazobres-Grego; 2016. 574 p.
33. IARC - WHO. Classification by cancer site [Internet]. 2019. Available from: [https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications\\_by\\_cancer\\_site.pdf](https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf)
34. Juliana Maantay, Sara McLafferty. *Geospatial analysis of environmental health*. 5th Edition. Springer Netherlands; 2011. 20–26 p.
35. Rezaeian M, Dunn G, St Leger S, Appleby L. Geographical epidemiology, spatial analysis and geographical information systems: a multidisciplinary glossary. *J Epidemiol Community Health*. 2007 Feb;61(2):98–102.
36. Ezzati M, Pearson-Stuttard J, Bennett JE, Mathers CD. Acting on non-communicable diseases in low- and middle-income tropical countries. *Nature*. 2018 Jul;559(7715):507–16.
37. Cancer-Causing Substances in the Environment - NCI [Internet]. 2015 [cited 2022 Nov 20]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/substances>
38. National Toxicology Program (NTP) [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 20]. National Toxicology Program: 15th Report on Carcinogens. Available from: <https://ntp.niehs.nih.gov/go/roc15>
39. Christopher p. Wild, Elisabete Weiderpass and Bws. *World Cancer Report*. Lyon; 2020.
40. Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology*. 2002 Dec 27;181–182:219–22.

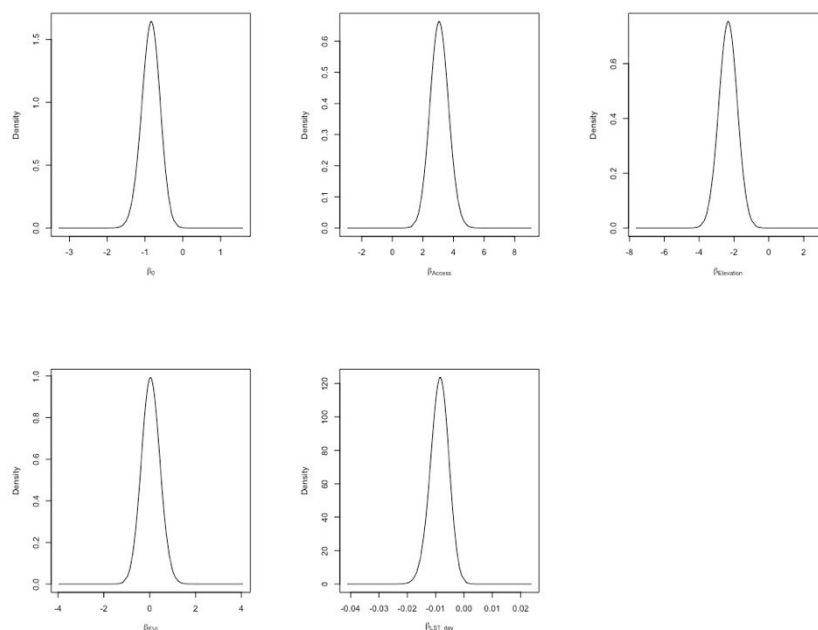
41. Peluso MEM, Munnia A, Srivatanakul P, Jedpiyawongse A, Sangrajrang S, Ceppi M, et al. DNA adducts and combinations of multiple lung cancer at-risk alleles in environmentally exposed and smoking subjects. *Environ Mol Mutagen*. 2013 Jul;54(6):375–83.
42. Vodicka P, Urbanova M, Makovicky P, Tomasova K, Kroupa M, Stetina R, et al. Oxidative Damage in Sporadic Colorectal Cancer: Molecular Mapping of Base Excision Repair Glycosylases in Colorectal Cancer Patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Jan;21(7):2473.
43. Issa JP. The Two-Hit Hypothesis Meets Epigenetics. *Cancer Res*. 2022 Apr 1;82(7):1167–9.
44. Park S, Supek F, Lehner B. Higher order genetic interactions switch cancer genes from two-hit to one-hit drivers. *Nat Commun*. 2021 Dec 3;12(1):7051.
45. Arechederra M, Daian F, Yim A, Bazai SK, Richelme S, Dono R, et al. Hypermethylation of gene body CpG islands predicts high dosage of functional oncogenes in liver cancer. *Nat Commun*. 2018 Aug 8;9(1):3164.
46. Xiong L, Wu F, Wu Q, Xu L, Cheung OK, Kang W, et al. Aberrant enhancer hypomethylation contributes to hepatic carcinogenesis through global transcriptional reprogramming. *Nat Commun*. 2019 Jan 18;10(1):335.
47. Diario oficial el Peruano. Perú tendrá tres de las cinco minas de cobre más grandes del mundo [Internet]. 2016 [cited 2022 Nov 20]. Available from: <https://elperuano.pe/noticia/37558-peru-tendra-tres-de-las-cinco-minas-de-cobre-mas-grandes-del-mundo>
48. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJL, Ezzati M, Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*. 2005 Nov 19;366(9499):1784–93.
49. López-Abente G, Locutura-Rupérez J, Fernández-Navarro P, Martín-Méndez I, Bel-Lan A, Núñez O. Compositional analysis of topsoil metals and its associations with cancer mortality using spatial misaligned data. *Environ Geochem Health*. 2018 Feb 1;40(1):283–94.
50. Lawson, Andrew B. *Statistical Methods in Spatial Epidemiology*. 2nd ed. 2006.
51. Paul Elliott, Jon Wakefield. *Spatial Epidemiology: Methods and Applications*. 1st ed. Oxford University Press; 2001.
52. Moraga P. Small Area Disease Risk Estimation and Visualization Using R. *The R Journal*. 2018;10(1):495–506.
53. Twenergy. Twenergy. 2020 [cited 2023 Aug 8]. Déficit Hídrico: Qué es y Consecuencias. Available from: <https://twenergy.com/ecologia-y-reciclaje/como-ahorrar-agua/el-deficit-hidrico-1392/>



54. LII / Legal Information Institute [Internet]. [cited 2023 Aug 8]. 30 CFR § 46.2 - Definitions. Available from: <https://www.law.cornell.edu/cfr/text/30/46.2>
55. U.S.C. Title 7 - AGRICULTURE [Internet]. [cited 2023 Aug 8]. Available from: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/USCODE-2013-title7/html/USCODE-2013-title7-chap6-subchapII-sec136.htm>
56. Moraga P. Geospatial Health Data: Modeling and Visualization with R-INLA and Shiny [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 20]. Available from: <https://www.paulamoraga.com/book-geospatial/>
57. Bivand R, Pebesma E, Gomez-Rubio V. Applied Spatial Data Analysis with R. 2nd Edition. Springer New York; 2013.
58. Decreto Supremo N.º 003-2013-JUS [Internet]. [cited 2022 Nov 21]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minjus/normas-legales/1941246-003-2013-jus>
59. Defensoria del pueblo Lima, Peru. Manual de protección de datos personales [Internet]. 2019. Available from: <https://www.defensoria.gob.pe/wp-content/uploads/2019/11/Manual-de-Protección-de-Datos-Personales.pdf>
60. Vineis P, Chadeau-Hyam M, Gmuender H, Gulliver J, Herceg Z, Kleinjans J, et al. The exposome in practice: Design of the EXPOsOMICS project. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2017 Mar 1;220(2, Part A):142–51.
61. Lynch SM, Wiese D, Ortiz A, Sorice KA, Nguyen M, González ET, et al. Towards precision public health: Geospatial analytics and sensitivity/specificity assessments to inform liver cancer prevention. *SSM Popul Health*. 2020 Aug 7;12:100640.
62. Mariné Barjoan E, Doulet N, Chaarana A, Festraëts J, Viot A, Ambrosetti D, et al. Cancer incidence in the vicinity of a waste incineration plant in the Nice area between 2005 and 2014. *Environ Res*. 2020 Sep;188:109681.
63. Tang FHM, Lenzen M, McBratney A, Maggi F. Risk of pesticide pollution at the global scale. *Nat Geosci*. 2021 Apr;14(4):206–10.
64. DATASS - Peru [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 26]. Available from: <https://datass.vivienda.gob.pe/>
65. Ministerio de Energía y Minas. Pasivos ambientales mineros en el Peru [Internet]. 2015. Available from: <https://www.minam.gob.pe/calidadambiental/wp-content/uploads/sites/22/2015/12/PRESENTACION-3-MINEM-PERU.pdf>
66. Custodio M, Peñaloza R, Espinoza C, Peralta-Ortiz T, Ordinola-Zapata A, Sánchez-Suárez H, et al. Data on the concentration of heavy metals and metalloids in lotic water of the Mantaro river watershed and human risk assessment, Peru. *Data in Brief*. 2020 Jun 1;30:105493.

67. Ringehan M, McKeating JA, Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017 Oct 19;372(1732):20160274.
68. Cerapio JP, Marchio A, Cano L, López I, Fournié JJ, Régnault B, et al. Global DNA hypermethylation pattern and unique gene expression signature in liver cancer from patients with Indigenous American ancestry. *Oncotarget.* 2021 Mar 2;12(5):475–92.
69. Liu Z, Suo C, Mao X, Jiang Y, Jin L, Zhang T, et al. Global incidence trends in primary liver cancer by age at diagnosis, sex, region, and etiology, 1990-2017. *Cancer.* 2020;126(10):2267–78.

## ANEXOS



### Anexo 1. Resultado del análisis de residuos. Modelo estadístico INLA

### Anexo 2. Tabla completa de resultados de riesgos relativos ajustados por geolocalización

Depto.	Provincia	Distrito	Población	Casos	Geolocalización		
					RR	LI	LS
JUNIN	CHANCHAMAYO	CHANCHAMAYO	26310	18	6.15	3.69	9.20
JUNIN	CHANCHAMAYO	PERENE	56292	13	2.37	1.28	3.78
JUNIN	HUANCAYO	HUANCAYO	112054	12	0.98	0.56	1.51
JUNIN	CHANCHAMAYO	SAN RAMON	26088	10	3.54	1.96	5.68
JUNIN	CHANCHAMAYO	PICHANAQUI	50529	10	2.16	1.26	3.38
JUNIN	SATIPO	SATIPO	36307	10	2.23	1.20	3.70
JUNIN	SATIPO	PANGOA	29595	9	1.96	0.92	3.63
JUNIN	HUANCAYO	EL TAMBO	146847	8	0.67	0.36	1.05
JUNIN	SATIPO	RIO NEGRO	25981	6	2.42	1.15	4.27
PASC							
O	OXAPAMPA	OXAPAMPA	14190	6	1.68	0.74	3.45
JUNIN	JAUJA	JAUJA	16524	6	1.40	0.56	2.95
PASC							
O	OXAPAMPA	VILLA RICA SAN LUIS DE	18619	4	2.18	1.01	4.00
JUNIN	CHANCHAMAYO	SHUARO	6977	3	2.48	0.90	5.59
JUNIN	CHANCHAMAYO	VITOC	2753	3	1.74	0.62	4.47

JUNIN	TARMA	HUASAHUASI	15384	3	0.82	0.31	1.78
JUNIN	CONCEPCION	CONCEPCION	14131	3	0.78	0.31	1.66
JUNIN	HUANCAYO	CHILCA	77392	3	0.61	0.27	1.07
JUNIN	JAUJA	MONOBAMBA SANTO DOMINGO DE	1353	2	1.10	0.46	2.46
JUNIN	HUANCAYO	ACOBAMBA	8055	2	1.38	0.45	3.37
PASCO	OXAPAMPA	PUERTO BERMUDEZ	23028	2	0.75	0.27	1.59
JUNIN	TARMA	TARMA	50165	2	0.65	0.27	1.17
PASCO	PASCO	PAUCARTAMBO	20993	2	0.71	0.26	1.48
JUNIN	CHUPACA	CHUPACA	20976	2	0.58	0.21	1.22
JUNIN	HUANCAYO	HUANCAN	15024	2	0.64	0.20	1.59
JUNIN	JUNIN	JUNIN	12088	2	0.52	0.20	1.06
JUNIN	HUANCAYO	SAN JERONIMO DE TUNAN	9658	1	0.87	0.31	1.82
JUNIN	SATIPO	RIO TAMBO	32575	1	1.04	0.30	2.24
JUNIN	SATIPO	MAZAMARI PAMPA	28269	1	0.78	0.28	1.55
JUNIN	SATIPO	HERMOSA	7508	1	0.72	0.28	1.58
JUNIN	JAUJA	MARCO	2041	1	0.83	0.27	2.08
JUNIN	TARMA	PALCAMAYO	8295	1	0.82	0.27	1.87
PASCO	PASCO	NINACACA SAN PEDRO DE	3819	1	0.81	0.26	1.85
JUNIN	TARMA	CAJAS	5808	1	0.73	0.26	1.68
JUNIN	JAUJA	HUARIPAMPA	1049	1	0.86	0.25	2.25
JUNIN	JAUJA	TUNAN MARCA MARISCAL	1404	1	0.93	0.25	2.68
JUNIN	CONCEPCION	CASTILLA	1509	1	1.02	0.24	3.28
JUNIN	JAUJA	ACOLLA	8402	1	0.67	0.23	1.51
JUNIN	JAUJA	LLOCLLAPAMPA	1343	1	0.65	0.22	1.52
JUNIN	HUANCAYO	SAPALLANGA CHONGOS	13087	1	0.56	0.20	1.23
JUNIN	CHUPACA	BAJO	4409	1	0.49	0.18	1.07
JUNIN	HUANCAYO	SICAYA	7532	1	0.43	0.14	0.97
PASCO	PASCO	TINYAHUARCO SANTA ROSA	5962	1	0.46	0.13	1.08
JUNIN	YAULI	DE SACCO	11297	1	0.48	0.13	1.15
JUNIN	HUANCAYO	PUCARA	5655	1	0.57	0.12	1.74
JUNIN	HUANCAYO	SAN AGUSTIN SAN FRANCISCO DE	10267	1	0.45	0.12	1.12
PASCO	PASCO	ASIS DE YARUSYACAN CHONGOS	11209	1	0.43	0.12	0.99
JUNIN	HUANCAYO	ALTO	1686	1	0.67	0.12	2.20
JUNIN	HUANCAYO	HUAYUCACHI	8076	1	0.43	0.11	1.15
PASCO	PASCO	CHAUPIMARCA	27873	1	0.41	0.10	0.96

PASC	DANIEL						
O	CARRION	CHACAYAN	4008	1	0.46	0.10	1.14
PASC		PALLANCHACR					
O	PASCO	A	4153	1	0.48	0.09	1.47

---



## FICHA TECNICA BASE DE DATOS DEL IV CENSO NACIONAL AGROPECUARIO 2012

### 1. PRODUCTO

**DATOS NACIONALES, resultados definitivos**

### 2. DEFINICION

Base de datos con información de 2 260 973 unidades agropecuarias (con resultado COMPLETO e INCOMPLETO) correspondiente a los 24 departamentos y la provincia constitucional del Callao, resultados definitivos.

El total de unidades agropecuarias es 2 315 613 considerando todos los tipos de resultado.

### 3. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

#### Formato

Archivos en formato SPSS

#### Numero de tipos de registro : 11

Nombre de Archivo	Tipo de Registro	Descripción	Max
REC01	01	II. Características del productor y III. Características de la Unidad Agropecuaria	1
REC01A	02	III. Parcelas que trabaja o conduce en otros distritos	6
REC02	03	IV. Uso de la tierra,....Cultivos que tiene la parcela en la unidad agropecuaria	1400
REC02A	04	IV. Datos adicionales de la parcela, Preg. 36 - 40	100
REC02B	05	IV. Árboles frutales, en forma dispersa, que tiene la parcela , Preg. 41	1100
REC03	06	V. Siembras realizadas en la unidad agropecuaria	13
REC04	07	VI. Riego, VII. Principales prácticas agrícolas, VIII. Uso de energía eléctrica, mecánica y animal, IX: Preg. 66,68,69,71,73,77 y 78.	1
REC04A	08	IX. Existencia de ganado, aves, otros animales y colmenas	36
REC04B	09	X. Principales prácticas pecuarias a XV. Asociatividad y apreciaciones del productor	1
REC05	10	XVI. Características del hogar del productor - personas	12
REC05A	11	XVI. Características del hogar del productor (continuación) Hogar	1

**Censos Nacionales 2017:  
XII DE POBLACIÓN, VII DE VIVIENDA Y III DE COMUNIDADES INDÍGENAS**

**I. FINALIDAD**

Proveer información estadística sobre la composición, distribución geográfica y crecimiento de la población, los patrones cambiantes de la concentración urbana y rural, así como las características y servicios básicos de la vivienda, que posibilitan contar con una completa base cuantitativa de información para el conocimiento de la realidad nacional y la formulación, evaluación y seguimiento de la planificación, de las políticas públicas y la administración de los recursos económicos del Estado.

**II. OBJETIVOS**

**2.1 Generales**

- Disponer de información cuantitativa sobre las características de la población, de las viviendas y de las comunidades indígenas y su distribución espacial dentro del territorio nacional, información de gran utilidad para la implementación de políticas públicas.
- Determinar la magnitud y estructura de la población sobre la base de las características demográficas, económicas, sociales, educacionales y migratorias, información de gran utilidad para la implementación de políticas públicas.
- Proporcionar información sobre las características de las viviendas, servicios básicos con que cuentan, para la planificación de programas y políticas en materia de vivienda a nivel nacional, regional y local.
- Cuantificar y caracterizar a la población en situación de calle, como mendigos, personas con discapacidad mental, entre otros grupos vulnerables de la población.
- Servir de base para la formulación y evaluación de planes de desarrollo, de políticas socioeconómicas, demográficas y las relacionadas con el medio ambiente.
- Proporcionar información estadística para focalizar la inversión pública y privada, necesaria para el desarrollo integral de la población.
- Proporcionar información estadística para elaborar las proyecciones de población, información importante para fines de planificación de las actividades económicas y sociales del país.
- Presentar estadísticas detalladas para zonas pequeñas y pequeños grupos de población, como elemento básico para un gobierno eficiente en todos los niveles.
- Proporcionar el marco muestral para la posterior ejecución de encuestas de hogares y otros estudios especiales.
- Permitir la comparabilidad nacional, internacional e intertemporal de la información censal.

**2.2 Específicos**

- **Del censo de población y vivienda**
  - Cuantificar la población determinando sus características demográficas, culturales, económicas y sociales de la población y de los hogares, según divisiones político administrativas hasta el nivel de centro poblado.
  - Identificar las características de la oferta laboral de la población, así como su distribución espacial y sectorial.
  - Proporcionar información actualizada para las estimaciones y ajustes de la pobreza.
  - Determinar las características de los hogares, composición y equipamiento.
  - Proveer información distrital para actualizar los mapas de pobreza.
  - Cuantificar y conocer las condiciones y características de las viviendas y la cobertura de los servicios básicos.
  - Obtener información sobre la dinámica demográfica urbano y rural.
  - Obtener información básica para la actualización de las cuentas nacionales.
  - Establecer marcos muestrales para el desarrollo de las encuestas de hogares y otras en el período intercensal.