



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 1

Neiva, 21 de julio de 2020.

Señores

**CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN**  
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
Ciudad

El (Los) suscrito(s):

**CRISTIAN FELIPE ORJUELA YACUE**, con C.C. No. **1075216803**,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado o \_\_\_\_\_ titulado **Mortalidad por Linfoma No Hodgkin en agricultores de Colombia** presentado y aprobado en el año **2020** como requisito para optar al título de **ESPECIALISTA EN ESTADÍSTICA**;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE

Firma: \_\_\_\_\_

Vigilada Mineducación



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: **MORTALIDAD POR LINFOMA NO HODGKIN EN AGRICULTORES DE COLOMBIA.**

**AUTOR O AUTORES:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
ORJUELA YACUE	CRISTIAN FELIPE

**DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
GUZMÁN RIVERA	JOSÉ VLADIMIR

**ASESOR (ES):**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE:** ESPECIALISTA EN ESTADÍSTICA

**FACULTAD:** CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

**PROGRAMA O POSGRADO:** ESPECIALIZACIÓN EN ESTADÍSTICA

**CIUDAD:** NEIVA

**AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2020

**NÚMERO DE PÁGINAS:** 30

**TIPO DE ILUSTRACIONES** (Marcar con una X):

Diagramas\_\_\_ Fotografías\_\_\_ Grabaciones en discos\_\_\_ Ilustraciones en general\_\_\_ Grabados\_\_\_  
Láminas\_\_\_ Litografías\_\_\_ Mapas\_\_\_ Música impresa\_\_\_ Planos\_\_\_ Retratos\_\_\_ Sin ilustraciones\_\_\_ Tablas  
o Cuadros X

**SOFTWARE** requerido y/o especializado para la lectura del documento:

**MATERIAL ANEXO:**

**PREMIO O DISTINCIÓN** (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria):



**PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:**

<u>Español</u>	<u>Inglés</u>
1. Linfoma No-Hodgkin	Non-Hodgkin Lymphoma
2. Agricultores	Farmers
3. Cáncer	Cancer
4. Riesgo ocupacional	Occupational risk
5. Mortalidad	Mortality

**RESUMEN DEL CONTENIDO:** (Máximo 250 palabras)

En la literatura se ha documentado un riesgo de mortalidad por algunos tipos de cáncer en los trabajadores agrícolas, dentro de este tipo de neoplasias se encuentra el Linfoma No-Hodgkin, y aunque, usualmente es considerada como una causa de muerte para evaluar el riesgo de mortalidad en los trabajadores agrícolas, en Colombia, no existe suficiente literatura sobre el riesgo de mortalidad o desarrollo de patologías oncológicas en dicho grupo ocupacional. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo, es determinar si existe un riesgo de mortalidad ocupacional por Linfoma No-Hodgkin en una cohorte de 11 años (2008-2018) utilizando los registros de certificados de defunción, y como medida de riesgo, odds ratios ajustados por variables socioeconómicas y geográficas, calculados por medio de regresión logística incondicional. Los resultados no evidenciaron un riesgo de mortalidad en el grupo agricultor en comparación con la población en general en el periodo de estudio. Sin embargo, ser del género masculino, tener algún nivel educativo y vivir en la cabecera municipal, son variables asociadas con el riesgo de mortalidad. Por último, cabe señalar que el carácter retrospectivo de este estudio podría generar resultados sesgados en las estimaciones por lo que se sugiere la realización de estudios prospectivos con el fin de evaluar con mayor exactitud el riesgo ocupacional, en el desarrollo y mortalidad por neoplasias en el grupo agricultor.



**ABSTRACT:** (Máximo 250 palabras)

Due to the inherent risks of agricultural activity, international literature has documented a risk of mortality from some types of cancer, including NHL that has been associated with the use of pesticides. Colombia is a country where said population is still abundant, there is not enough literature on the risk of mortality or development of oncological pathologies in this occupational group. Therefore, the objective of this work is to determine if there is a risk of occupational mortality from Non-Hodgkin Lymphoma in an 11-year cooperation (2008-2018) using the death certificate records. As a measure of occupational risk in Colombian farmers, the odds ratios adjusted for socioeconomic and geographic variables are calculated using unconditional logistic regression. The results did not show a mortality risk in the agricultural group compared to the general population in the study period. However, being male, having a low educational level and living in rural areas are variables associated with mortality risk. Lastly, it should be noted that the retrospective nature of this study could generate biased results in criticism, so prospective studies were conducted in order to more accurately assess the existence of occupational risk in the development of malignancies in the group farmer.

**APROBACION DE LA TESIS**

Nombre Jurado: **EDGAR ANDRES BERNAL CASTRO**

Firma:

Nombre Jurado: **ALFONSO SANCHEZ HERNANDEZ**

Firma:

# **Mortalidad por Linfoma No Hodgkin en agricultores de Colombia**

Cristian Felipe Orjuela

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES  
ESPECIALIZACIÓN EN ESTADÍSTICA  
NEIVA-HUILA  
2020

# **Mortalidad por Linfoma No Hodgkin en agricultores de Colombia**

**Cristian Felipe Orjuela**

Trabajo de grado para optar al título de:

**Especialista en Estadística**

**Director: MG. José Vladimir Guzmán Rivera**

MSc. En Epidemiología

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES  
ESPECIALIZACIÓN EN ESTADÍSTICA  
NEIVA-HUILA

2020

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES**

**ESPECIALIZACIÓN EN ESTADÍSTICA**

*CARTA DE ACEPTACIÓN*

En calidad de Coordinador del Posgrado Especialización en Estadística, programa reconocido por el Ministerio de Educación Nacional mediante Resolución de Registro Calificado No. 3683 del 2 de marzo de 2018 y adscrito a la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad Surcolombiana, me permito informar que el trabajo de investigación titulado: **“MORTALIDAD POR LINFOMA NO HODKING EN AGRICULTORES DE COLOMBIA”** presentado por el estudiante Cristian Felipe Orjuela Yacue; es **ACEPTADO** como trabajo de grado para optar el título de Especialista en Estadística.

Para constancia se firma en la Ciudad de Neiva, a los veinte (20) días del mes de julio del año 2020.

  
**JOSE MIGUEL CRISTANCHO FIERRO**  
Coordinador

# Mortalidad por Linfoma No Hodgkin en agricultores de Colombia.

## RESUMEN

En la literatura se ha documentado un riesgo de mortalidad por algunos tipos de cáncer en los trabajadores agrícolas, dentro de este tipo de neoplasias se encuentra el Linfoma No-Hodgkin, y aunque, usualmente es considerada como una causa de muerte para evaluar el riesgo de mortalidad en los trabajadores agrícolas, en Colombia, no existe suficiente literatura sobre el riesgo de mortalidad o desarrollo de patologías oncológicas en dicho grupo ocupacional. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo, es determinar si existe un riesgo de mortalidad ocupacional por Linfoma No-Hodgkin en una cohorte de 11 años (2008-2018) utilizando los registros de certificados de defunción, y como medida de riesgo, odds ratios ajustados por variables socioeconómicas y geográficas, calculados por medio de regresión logística incondicional. Los resultados no evidenciaron un riesgo de mortalidad en el grupo agricultor en comparación con la población en general en el periodo de estudio. Sin embargo, ser del género masculino, tener algún nivel educativo y vivir en la cabecera municipal, son variables asociadas con el riesgo de mortalidad. Por último, cabe señalar que el carácter retrospectivo de este estudio podría generar resultados sesgados en las estimaciones por lo que se sugiere la realización de estudios prospectivos con el fin de evaluar con mayor exactitud el riesgo ocupacional, en el desarrollo y mortalidad por neoplasias en el grupo agricultor.

**Palabras Claves:** Linfoma No-Hodgkin, agricultores, cáncer, riesgo ocupacional, mortalidad.

## **SUMMARY**

Due to the inherent risks of agricultural activity, international literature has documented a risk of mortality from some types of cancer, including NHL that has been associated with the use of pesticides. Colombia is a country where said population is still abundant, there is not enough literature on the risk of mortality or development of oncological pathologies in this occupational group. Therefore, the objective of this work is to determine if there is a risk of occupational mortality from Non-Hodgkin Lymphoma in an 11-year cooperation (2008-2018) using the death certificate records. As a measure of occupational risk in Colombian farmers, the odds ratios adjusted for socioeconomic and geographic variables are calculated using unconditional logistic regression. The results did not show a mortality risk in the agricultural group compared to the general population in the study period. However, being male, having a low educational level and living in rural areas are variables associated with mortality risk. Lastly, it should be noted that the retrospective nature of this study could generate biased results in criticism, so prospective studies were conducted in order to more accurately assess the existence of occupational risk in the development of malignancies in the group farmer.

**Key Words:** Non-Hodgkin lymphoma, farmers, cancer, occupational risk, mortality.

## TABLA DE CONTENIDO

### Contenido

INTRODUCCIÓN.....	8
1. JUSTIFICACIÓN.....	9
2. MARCO TEÓRICO .....	10
3. ANTECEDENTES.....	13
4. OBJETIVOS .....	18
4.1. General: .....	18
4.2. Específicos:.....	18
5. DISEÑO METODOLÓGICO.....	19
5.1. Datos .....	19
5.2. Las variables.....	19
6. RESULTADOS .....	20
6.1. Caracterización de las variables.....	20
6.2. Estimación de los Odds ratios ajustados por características socioeconómicas .....	23
7. LIMITACIONES Y CONCLUSIONES.....	25
8. Referencias .....	27
9. Anexo .....	29

## **Índice de Tablas**

Tabla 1. Características socioeconómicas de los individuos fallecidos entre 2008-2018.

Tabla 2. Características socioeconómicas de los individuos que cumplieron con los criterios de inclusión entre 2008-2018.

Tabla 3. Odds ratios ajustado por características socioeconómicas y variables geográficas.

## INTRODUCCIÓN

Estudios realizados en distintos países, han evidenciado un riesgo en el desarrollo y mortalidad por enfermedades oncológicas y causas externas de los trabajadores agrícolas, debido a los factores de riesgo ocupacionales inherentes como la exposición rutinaria a distintos tipos de productos bioquímicos necesarios para la producción de cultivos (pesticidas, carbamatos, minerales, lubricantes, benceno, polvo de madera y factores propiamente del medio ambiente como rayos solares y contacto con animales)<sup>1-5</sup>.

En las últimas décadas se encuentran numerosos estudios, donde se evidencia un incremento en el riesgo de desencadenar enfermedades linfoproliferativas en los agricultores<sup>1,6-8</sup>. Dentro de este tipo neoplasias se encuentra el Linfoma No Hodgkin (NHL por sus siglas en inglés), neoplasia, para la cual la evidencia no ha sido consistente, dado que en algunos estudios se encuentra un riesgo de mortalidad o de incidencia<sup>2-5</sup> y en otros no parece existir dicho riesgo<sup>9-13</sup>.

Debido a la escasa literatura y con el objetivo de determinar posibles efectos de la ocupación sobre el riesgo de mortalidad de los agricultores en Colombia, en el siguiente trabajo se utilizan los certificados de defunción para estimar el riesgo de mortalidad ocupacional por NHL en los agricultores colombianos para el periodo 2008-2018.

## 1. JUSTIFICACIÓN

Los organofosforados insecticidas y pesticidas son químicos de amplio uso en el área rural<sup>11</sup>. Se conoce que son responsables de un gran número de intoxicaciones agudas y que el contacto o exposición crónica es considerado factor desencadenante para la generación de enfermedades<sup>11,12</sup>. Las consecuencias sanitarias vistas a nivel mundial producto de su utilización, constituye un problema alarmante de salud pública<sup>11</sup>.

Los trabajadores agrícolas se ven expuestos a riesgos medioambientales y riesgos ocupacionales, debido al uso rutinario de sustancias químicas necesarias para el manejo de animales, mantenimiento de las tierras y la producción de cultivos, por lo que requieren de vigilancia epidemiológica estrecha y constante. Además, de ser conocido el impacto pro oncogénico de los productos químicos<sup>3</sup>, el Linfoma No-Hodgkin es posiblemente uno de los tipos de cáncer más asociado en su etología por pesticidas. Por lo tanto, realizar este trabajo es menester para consolidar evidencia en la clasificación de sustancias como posibles agentes cancerígenos. También puede considerarse un punto de partida para el diseño de estudios posteriores de carácter prospectivo en la evaluación de riesgo ocupacional.

Dado que para el caso colombiano existen pocos antecedentes que estudien si la profesión en si misma está asociada con diferencias en el perfil de mortalidad con respecto a otros grupos poblacionales, por lo cual, no se puede trazar una política de atención, prevención y promoción de manera eficiente; por lo que este trabajo pretende avanzar en esa línea, para determinar si la ocupación y otras características es un factor de riesgo inherente para la mortalidad por NHL.

## 2. MARCO TEÓRICO

Según la Organización Panamericana de la Salud, el cáncer es una de las enfermedades con mayor número de muertes al año y es la segunda causa de muerte en la región de las Américas <sup>14</sup>. En el año 2018, causó 1,3 millones de muertes y 3,7 millones de nuevos casos en el mundo. En Colombia, según el último informe disponible emitido por la Organización Mundial de la Salud para el año 2019, se registró un total de 101.893 casos con cáncer para el año 2018 y 46.057 casos de muertes por cáncer, siendo los más frecuentes, las neoplasias de pulmón, hígado, estómago, mama y colon <sup>15</sup>.

EL NHL es una neoplasia del sistema inmunitario y este es un conjunto de células, moléculas, enzimas, tejidos y órganos; cuya función es proteger y defender el cuerpo contra infecciones y agentes dañinos<sup>16</sup>. Este sistema se divide en dos ramas; la inmunidad innata o natural y la inmunidad específica o adaptada. La inmunidad innata consiste en la protección mediada por fagocitos, linfocitos, células Natural Killer, citoquinas y la vía inmunológica del complemento. Por otra parte, el sistema inmune adaptativo se caracteriza por la actividad directa hacia ciertos agentes (antígenos específicos), la generación de una memoria inmunológica y el desarrollo de anticuerpos<sup>16-18</sup>.

El Linfoma No Hodgkin es el octavo cáncer más comúnmente diagnosticados en hombres y es el onceavo cáncer en las mujeres<sup>10</sup>. Según la distribución geográfica, los estados con mayor incidencia de casos de este tipo de cáncer linfoproliferativo incluyen Norte América, Europa, Oceanía y algunas poblaciones de África<sup>10</sup>. El NHL es una enfermedad maligna heterogénea con un amplio espectro de subtipos de cáncer que surgen del tejido linfoide<sup>9,10,17</sup>, es decir, son células proveniente del sistema inmunitario conocidas como células específicas de la línea linfocitaria tipo B, tipo T o células natural Killer <sup>9,17</sup>. La enfermedad se desencadena por una vía de transformación maligna de cualquiera de las sublíneas celulares, mediante distintos mecanismos dependientes de defectos moleculares por medio de la vía de la apoptosis, proliferación y diferenciación celular <sup>17</sup>. Además, la traslocación genómica de ciertos cromosomas expresan genes que propician desperfectos genómicos principalmente en las células B inmaduras del centro germinal <sup>16</sup>. Estas células pueden ser el resultado de una programación hacia la desdiferenciación

celular, aumentando el número de linfocitos T reguladores, disminuyendo la protección de auto inmunidad y generando la inmunosupresión <sup>18</sup>.

Existen otros factores considerados potenciales a incrementar la incidencia de la enfermedad: los antecedentes familiares de NHL, enfermedades asociadas a alteraciones del sistema inmune, uso de medicamentos, raza, estilos de vida, obesidad, tipo de alimentación, tabaquismo, infecciones, y la exposición a distintas sustancias químicas utilizadas en medios industriales y laborales <sup>16,18</sup>.

El acceso y la exposición constantemente de los agricultores a insumos y materiales químicos como los pesticidas (organofosforados y carbamatos), sean factores determinantes para el desarrollo de sus principales causas de muerte (suicidio, intoxicación aguda y enfermedades crónicas) <sup>2,3,11</sup>.

Los organofosforados y carbamatos son un amplio grupo de pesticidas e insecticidas de origen orgánico, ampliamente utilizados en la actualidad ya que su uso concierne ámbitos laborales agrícolas y no agrícolas <sup>19,20</sup>. La utilización de estos compuestos en el mundo asciende aproximadamente a 5,2 millones de dólares anualmente, al igual que son numerosos los casos registrados por intoxicaciones agudas <sup>20</sup>. Los eventos agudos y crónicos se han atribuido a la gran accesibilidad de las sustancias, al manejo incorrecto y la pobre utilización del equipo de bioseguridad. El mecanismo de acción se desarrolla en el organismo debido a que se absorbe con facilidad por distintas vías (respiratoria, digestiva, mucocutánea y parenteral), atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica por su gran liposolubilidad, volatilidad, vida media corta en el plasma sanguíneo y elevado volumen de distribución en los tejidos. También se afirma que su efecto tóxico es consecuente a la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, produciendo un aumento del neurotransmisor (acetilcolina) en las terminaciones musculares que puede llegar a bloquear fuertemente los músculos y desencadenar una parálisis muscular generalizada muy grave <sup>20</sup>.

Las intoxicaciones y síndromes colinérgicos de la exposición aguda pueden generar tres cuadros clínicos: La intoxicación aguda, el síndrome intermedio y la neurotoxicidad tardía <sup>19</sup>. También, las consecuencias por el uso rutinario y crónico han desencadenado el desarrollo de enfermedades en distintos sistemas del cuerpo humano; enfermedades

neurológicas (41%), cáncer (13%), enfermedades respiratorias (7%) disrupción reproductiva y genotoxicidad (6%)<sup>3</sup>. Aunque no hay una explicación biológica detallada, se ha sugerido que los pesticidas, herbicidas, fungicidas y carbamatos poseen sustancias implícitas con la capacidad de generar genotoxicidad para promover enfermedades oncogénicas<sup>9</sup>, por lo que se están vinculado con el desarrollo de Linfoma.

Algunos estudios han realizado análisis de mortalidad utilizando los registros de entidades gubernamentales, programas de registro y seguimiento de personas diagnosticadas con Linfoma No Hodgkin y certificados de registro de defunción. Muchos de estos no han encontrado una asociación consistente entre agricultores y riesgo de mortalidad por NHL<sup>6,7,12,13</sup>. Sin embargo, otros estudios reportan una elevación significativa del riesgo en desarrollar la enfermedad en relación con la exposición ocupacional a pesticidas y otras sustancias químicas<sup>2,3,21,22</sup>.

### 3. ANTECEDENTES

La literatura especializada a nivel mundial sobre la exposición a determinadas sustancias bioquímicas que incrementan el riesgo de desencadenar enfermedades oncológicas es significativa. Para el caso de desarrollo de NHL se han realizado investigaciones que estudian segmentos genómicos propiamente del microambiente inmunológico con la capacidad de producir translocaciones cromosómicas, expresando genes capaces de cambiar la actividad protectora de las células de la línea linfoide por un perfil maligno<sup>16</sup>. Elhelbawy, *et al.*, realiza un estudio de casos y controles en pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de células B grandes en una población general, evaluó la expresión de 5 genes relacionados con el control celular de la actividad inmune. Encontraron dos genes altamente expresados y cuya acción principal es atribuida a inhibir la apoptosis celular programada permitiendo la inmortalidad de las células con un perfil maligno<sup>17</sup>.

Siguiendo esta línea, Rapisarda, V. *et al.*, desarrolla un estudio de casos y controles evaluó la presencia de la translocación genómica de los cromosomas 14:18 en un grupo de trabajadores agricultores expuestos a pesticidas en un tiempo de 3-7 horas al día durante 5 años. Opuesto a lo que esperaban encontrar, la frecuencia de translocación genómica de los trabajadores expuestos a pesticidas fue del 10% comparado con el 8% de los no expuestos, es decir que en esta investigación, no se encontró un aumento en el riesgo de daños en el genoma humano producto de la exposición a pesticidas<sup>9</sup>. Cabe resaltar limitaciones como la poca cantidad de sujetos expuestos, corto tiempo de exposición diaria y desconocimiento de la utilización del equipo de bioseguridad.

En otra línea de trabajo, las investigaciones se enfocan en factores de riesgo propiamente de las personas y los factores externos no relacionados con sustancias químicas del ambiente. La epidemiología del adulto con NHL reporta que pacientes con enfermedades autoinmunes de base tiene mayor riesgo de desencadenar la enfermedad; esto es atribuido a que dichos sujetos requieren de un manejo inmunosupresor cotidiano (medicamentos como corticoides o AINES presentan asociaciones más consistentes)<sup>10</sup>. También, este incremento se observa en paciente con infecciones virales (HIV, virus del Epstein Barr, Hepatitis C) y bacterianas (*Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi* y *Chlamydia psittacosis*)<sup>16</sup>. Por otro lado, aunque se creía que la exposición solar diaria

podría considerarse un factor de riesgo, un estudio de casos y controles llevado a cabo en USA demostró una importante asociación inversa. La exposición solar en otoño disminuía el riesgo de contraer la enfermedad y en ninguna de las otras estaciones del año se evidenciaba algún tipo de relación; aunque en la muestra de casos existían sujetos que tenían historia familiar de cáncer hematológico <sup>4</sup> y éste si es considerado en la literatura como predisponente importante de la enfermedad <sup>16</sup>.

Así como existen factores no ocupacionales, otras investigaciones han asociado la exposición a determinadas sustancias bioquímicas que incrementan el riesgo de desencadenar enfermedades de tipo oncológico. Los organofosforados, pesticidas, herbicidas son considerados productos de riesgo para enfermedades agudas y crónicas, no solamente en la población rural sino también en ambientes domésticos, laborales e industriales. Investigadores del *Indian Council of Medical Research* realizaron una revisión bibliográfica entre enero del 2016 y marzo del 2018 con el fin de evaluar el riesgo en la salud ocupacional de los agricultores expuestos a pesticidas. Se evidenció que dicha exposición se asoció a enfermedades neurológicas (41%) cáncer (13%) envenenamiento no intencional (8%) enfermedades respiratorias (7%) disrupción reproductiva y genotoxicidad (6%); concluyendo que los efectos negativos son para todos los sistemas orgánicos del cuerpo<sup>3</sup>.

En esa misma línea, existen trabajos que han asociado agentes bioquímicos con la capacidad de generar NHL. Mao, Y., *et al.* (2000) realiza un estudio de casos y controles en Canadá, buscó evaluar el efecto ocupacional en distintos ambientes laborales, frente a la exposición a distintas sustancias bioquímicas y el riesgo de Linfoma No Hodgkin en un periodo de 3 años. Se encontró un aumento en el riesgo en hombres a NHL expuestos a minerales, lubricantes, benzidina, pesticidas y herbicidas y para el caso de las mujeres su riesgo aumentaba frente a la exposición de pesticidas y polvo de madera<sup>2</sup>. Otra investigación de casos y controles realizado en Shanghai por Wong, O., *et al.* (2010) en un periodo 6 años, reporto un aumento en el riesgo de Linfoma No Hodgkin en las poblaciones expuestas a pegamentos, adhesivos, benceno y pesticidas con especial riesgo en grupos de agricultores trabajadores activos y plantadores de granos<sup>5</sup>.

Estudios en la población agricultora en relación a la generación de enfermedades por el uso de agentes bioquímicos ha evidenciado su importancia desde años atrás, por ser el grupo mayormente implicado en la manipulación de los mismos. En el año 2001, un estudio observacional tipo transversal realizado por Safi, J. M., en las provincias de Gaza, evaluó la exposición crónica a pesticidas y el reporte de casos de malignidad en un periodo de 10 años. Esta investigación de incidencia de casos por año durante 1990 a 1999, reportó un incremento en la incidencia de cáncer, pero principalmente en cáncer de pulmón, mama, linfomas y leucemias. Comparando sus resultados con estudios de otras regiones como Europa y América, observaron que la incidencia por año era baja aunque el consumo de pesticidas era alta en relación con otros países<sup>8</sup>. Sin embargo, sus principales limitaciones se centraron en establecer los tipos específicos de pesticidas.

Otro estudio realizado en Francia por Kim, K. H. *et al.*, investigó la exposición a pesticidas y la asociación a enfermedades malignas en agricultores por un periodo de dos años; hubo un incremento en la incidencia de NHL y en el riesgo de mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos para el género masculino. Dentro de sus limitantes, desconocían las sustancias específicas de pesticidas<sup>22</sup>.

Así mismo, se han realizado esfuerzos por tratar de identificar las sustancias específicas de origen bioquímico que incrementan el riesgo de desencadenar NHL. En el año 2006, un estudio de casos y controles realizado por Rafnsson, V. (2006), determinó el riesgo de Linfoma No Hodgkin y la exposición a hexaclorociclohexano en propietarios de ovejas que sumergían a los animales en estanques diseñados para fumigarlos con pesticidas. Los campesinos tenían un mayor riesgo de generar la enfermedad por el contacto crónico de la piel de los brazos y antebrazos pero solo en aquellos agricultores dueños de más de 100 ovejas<sup>23</sup>. Un meta análisis, Hu, L. *et al.*, evaluaron la exposición a organofosforados con el objetivo de determinar los efectos nocivos y los posibles riesgos a 3 tipos de sustancias; Malation, Terbufos y Diazinón, realizando una revisión bibliográfica de artículos entre 1985 y 2017. Encontraron una asociación significativa entre el Diazinón y el riesgo de NHL sustentado bajo la premisa de que dicha sustancia tiene la capacidad de alterar el sistema neuroinmune implicado en el sistema colinérgico linfocitario y no se encontraron asociaciones de peso con las dos sustancias restantes a pesar de su efecto tóxico como pesticidas<sup>24</sup>. Sin embargo, en Norte América se llevó a

cabo un estudio donde combinaron datos de 4 grandes estudios de casos y controles basados en la población de los Estados Unidos y Canadá con el fin de evaluar la asociación del riesgo de NHL y la exposición a organofosforados, insecticidas y carbamatos. Sus resultados afirman un mayor riesgo de la enfermedad en pacientes expuestos al Malation, comparado con otras sustancias estudiadas. Se sustentaron en que los organofosforados y carbamatos tiene un periodo de vida media corta con la capacidad de ser eliminados del cuerpo en un periodo de 24 a 48 horas post exposición en relación al tiempo de distribución y eliminación del Malation<sup>1</sup>.

Reiterando que la exposición a las distintas sustancias y especialmente los pesticidas aumenta el riesgo de generar NHL, otro grupo de trabajos se han centrado en evaluar la mortalidad por Linfoma No Hodgkin en los agricultores. Blair, A. *et al.* (2005) realizan un estudio de cohorte en Estados Unidos entre 1994 y 1997, en el cual evaluó la tasa de mortalidad en agricultores acreditados al uso de pesticidas; encontrando una tasa de mortalidad significativamente más baja para en los tipos de cáncer específicos respecto a la población general<sup>12</sup>. Chrisman, J de R. *et al.*, utilizaron el grado de correlación de venta de pesticidas en 11 estados de Brasil para 1985 mediante un estudio ecológico, evaluando el grado de correlación entre el consumo per cápita y la mortalidad por cáncer en varones adultos. Encontraron significancia en las tasas de mortalidad por cáncer de: próstata, tejidos blandos, leucemia, labio, esófago y páncreas. Para los otros tipos de cáncer, incluidos el NHL, no se encontró una relación significativa entre la venta de pesticidas en el año evaluado y la mortalidad<sup>25</sup>.

Siguiendo a Chrisman, J de R., Boccolini de, P. M. *et al.* (2013) realiza otra investigación para Brasil, la cual buscó la relación de mortalidad por Linfoma No Hodgkin durante el periodo de 1995 al 2005. Este estudio ecológico, resultado de los 11 años estudiados sugieren una correlación moderada entre el consumo de pesticidas per cápita y las tasas de mortalidad estandarizada para NHL. Así mismo, la edad y el sexo masculino eran factores que incrementaban la tasa de mortalidad comparada con la tasa de las mujeres<sup>26</sup>, aunque sus datos sugieren, la asociación no se correlaciona fuertemente.

En Australia, un estudio de cohorte tipo retrospectivo determinó la tasa de mortalidad y la incidencia de cáncer en trabajadores expuestos a pesticidas. La tasa estandarizada fue baja a la esperada para todas las causas de muerte incluidas por cáncer, y la mortalidad por suicidio fue 30 veces más alta a la esperada. Sus limitaciones recaen en la calidad y naturaleza de los registros en los años de 1983 al 2004 por lo que sus datos podrían ser subestimaciones<sup>11</sup>. Otro estudio de cohorte prospectivo en Francia buscó las causas de muerte de los agricultores registrados desde el 2005 al 2009. La mortalidad para enfermedades no malignas predominaron como causas las atribuidas a enfermedades inmunes, muertes por suicidio y envenenamiento no intencional, sin embargo, la mortalidad por cáncer no evidenció resultados significativos para ninguno de los subtipos de cáncer esperados<sup>13</sup>.

Dentro de los estudios poblacionales, para la evaluación del riesgo de mortalidad en los agricultores por NHL un antecedente directo es un estudio de casos y controles realizado en Brasil basado en los certificados de defunción para una cohorte de 11 años. Los autores encontraron que los trabajadores agrícolas podrían tener un alto riesgo de morir por Linfoma No Hodgkin, y el grupo de edad joven (20 a 39 años) tendrían un 31% más de probabilidad de morir por esta enfermedad comparados con otros grupos etarios; también se evidenció que un bajo nivel educativo también incrementa el riesgo de mortalidad por NHL<sup>6</sup>.

En general, aunque la evidencia no es consistente para el riesgo de mortalidad ocupacional en agricultores por NHL, esto puede deberse a las diferencias en tipo de cultivos, subtipos específicos de sustancias bioquímicas, tiempo de exposición, uso de medidas de seguridad y variables socioeconómicas que puede diferir entre las diferentes regiones geográficas. Así en adelante se detallaran los objetivos, metodología y resultados del siguiente trabajo.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. General:**

Determinar si existe riesgo de mortalidad ocupacional por Linfoma No Hodgkin en los agricultores de Colombia para el periodo de estudio 2008-2018.

### **4.2. Específicos:**

- Establecer si las características socioeconómicas tienen incidencia en la mortalidad por NHL para el grupo agricultor y no agricultor.
- Estimar el riesgo de mortalidad por NHL para el grupo agricultor mediante Odds Ratios ajustados por características socioeconómicas, mediante regresión logística para el periodo de estudio.

## **5. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **5.1. Datos**

En este estudio de casos y controles, se utilizaron los microdatos de defunciones no fatales disponibles en la página web del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), para establecer la causa subyacente de la muerte e identificar por CIE-10 los individuos cuya causa principal de muerte fue el Linfoma No-Hodgkin (Código C85). La clasificación ocupacional de los agricultores se realizó con palabras clave debido a la falta de implementación un código de referencia como ISCO en los certificados de defunción, este ejercicio fue supervisado por los investigadores por errores limitados, se consideró inactivo; jubilados, desempleados y adultos mayores, con el objetivo de tener en cuenta el posible efecto del trabajador saludable.

Para determinar el riesgo ocupacional, se descartó a todos los individuos menores de quince años, con datos faltantes en cualquiera de las variables socioeconómicas, por lo que se consideraron solo individuos con información completa, los controles fueron todos los sujetos que murieron por otra causa de muerte diferente a NHL.

### **5.2. Las variables**

Las variables seleccionadas a partir de la información suministrada por el módulo de estadísticas vitales del DANE se basaron en la revisión de la literatura, por lo cual, se seleccionaron variables socioeconómicas como: edad, sexo, área de residencia, unidad geográfica de residencia, esquema de seguro médico y año de fallecimiento. Estas variables se usan para ajustar las estimaciones de los odds ratios como medida de mortalidad por riesgo laboral, el instrumento estadístico usado es la regresión logística incondicional para el cálculo de los odds ratios.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Caracterización de las variables

En el período de estudio se registraron 2.507.150 muertes en Colombia, y 10.318 (0,41%) de ellas fueron por NHL. Del total de defunciones 6,67% se identificaron como agricultores, aproximadamente el 56,22% y el 43,76% de los individuos eran hombres y mujeres, respectivamente, el rango de edad de muerte más frecuente fue de 65 años o más, con una participación del 58,85% del total de individuos. Cabe señalar que la mayoría de los individuos en la muestra contaba con algún grado educativo (59,36%), y su área de principal de residencia era la cabecera municipal (79,47%). La mayoría de las personas estaban afiliadas a planes de seguros contributivos y subsidiados con 35,69% y 47,51% respectivamente.

En términos generales, con relación a las personas cuya causa básica de muerte fue NHL en el periodo de estudio, el 6.18% de las mismas eran agricultores, igualmente el 55.18% por ciento de ellos son hombres, mientras que el 44.82% restante eran mujeres. El grupo etario de mayor mortalidad con respecto a muertes totales por NHL fue el de 65 años o más con una participación de 51.55% de los individuos, toda la información descriptiva mencionada anteriormente y adicional se muestra en la siguiente Tabla 1.

**Tabla 1. Características socioeconómicas de los individuos fallecidos entre 2008-2018.**

	otras		NHL		Total	
	%	CI 95%	%	CI 95%	%	CI 95%
<b>Profesión</b>						
Agricultor (n=167,284)	6.67	[6.64-6.71]	6.18	[5.73-6.66]	6.67	[6.64-6.70]
Inactivo (n=89,718)	3.57	[3.55-3.59]	5.30	[4.89-5.75]	3.58	[3.56-3.60]
No agricultor (n=1,074,932)	42.82	[42.76-42.89]	54.99	[54.03-55.95]	42.87	[42.81-42.94]
Sin información (n=1,175,216)	46.93	[46.87-46.99]	33.52	[32.62-34.44]	46.87	[46.81-46.94]
<b>Total</b> (n=2,507,150)	100.00		100.00		100.00	
Pearson: Uncorrected chi2(3) =	838.3896					
Design-based F(3.00, 7.52e+06) =	279.4631		Pr = 0.000			
<b>SEXO</b>						
Hombre (n=1,409,487)	56.22	[56.16-56.28]	55.18	[54.21-56.13]	56.22	[56.16-56.28]

Mujer (n=1,097,160)	43.76	[43.70-43.82]	44.82	[43.87-45.79]	43.76	[43.70-43.82]
Sin información (n=503)	0.02	[0.02-0.02]	0.00		0.02	[0.02-0.02]
<b>Total (n=2,507,150)</b>	100.00		100.00		100.00	
Pearson: Uncorrected chi2(2) = Design-based F(2.00, 5.01e+06) =	6.7614 3.3810		Pr =	0.034		
<b>GRUPO EDUCATIVO 2</b>						
< 1 año (n=99,466)	3.98	[3.96-4.01]	0.01	[0.00-0.07]	3.97	[3.94-3.99]
1-4 años (n=21,050)	0.84	[0.83-0.85]	0.32	[0.23-0.45]	0.84	[0.83-0.85]
5-14 años (n=26,311)	1.05	[1.04-1.06]	1.19	[1.00-1.42]	1.05	[1.04-1.06]
15-44 años (n=395,313)	15.77	[15.73-15.82]	14.62	[13.95-15.31]	15.77	[15.72-15.81]
45-64 años (n=483,271)	19.22	[19.17-19.27]	32.27	[31.38-33.18]	19.28	[19.23-19.32]
65 años o más (n=1,475,582)	58.89	[58.82-58.95]	51.55	[50.59-52.51]	58.85	[58.79-58.92]
Edad desconocida (n=6,157)	0.25	[0.24-0.25]	0.04	[0.01-0.10]	0.25	[0.24-0.25]
<b>Total (n=2,507,150)</b>	100.00		100.00		100.00	
Pearson: Uncorrected chi2(6) = Design-based F(6.00, 1.50e+07) =	1473.1537 245.5255		Pr =	0.000		
<b>No escolarizado</b>						
Algún grado educativo (n=1,488,335)	59.29	[59.23-59.35]	77.27	[76.45-78.07]	59.36	[59.30-59.42]
Sin educación (n=436,429)	17.45	[17.40-17.50]	7.50	[7.01-8.03]	17.41	[17.36-17.45]
Sin información (n=582,386)	23.26	[23.21-23.31]	15.23	[14.55-15.93]	23.23	[23.18-23.28]
<b>Total (n=2,507,150)</b>	100.00		100.00		100.00	
Pearson: Uncorrected chi2(2) = Design-based F(2.00, 5.01e+06) =	1429.4974 714.7484		Pr =	0.000		
<b>AREA RESIDENCIA</b>						
Cabecera municipal (n=1,992,501)	79.44	[79.39-79.49]	87.17	[86.51-87.80]	79.47	[79.42-79.52]
Centro poblado (n=143,073)	5.71	[5.69-5.74]	3.68	[3.34-4.06]	5.71	[5.68-5.74]
Rural disperso (n=322,312)	12.87	[12.83-12.92]	8.45	[7.93-9.00]	12.86	[12.81-12.90]
Sin información (n=49,264)	1.97	[1.95-1.99]	0.70	[0.55-0.88]	1.96	[1.95-1.98]
<b>Total (n=2,507,150)</b>	100.00		100.00		100.00	
Pearson: Uncorrected chi2(3) = Design-based F(3.00, 7.52e+06) =	392.5576 130.8525		Pr =	0.000		
<b>SEGURIDAD SOCIAL</b>						
Contributivo (n=894,690)	35.60	[35.54-35.66]	55.33	[54.37-56.29]	35.69	[35.63-35.74]
Subsidiado (n=1,191,145)	47.56	[47.50-47.62]	35.09	[34.18-36.02]	47.51	[47.45-47.57]
Excepción (n=70,501)	2.80	[2.78-2.82]	5.11	[4.70-5.55]	2.81	[2.79-2.83]
Especial (n=9,186)	0.37	[0.36-0.37]	0.61	[0.48-0.78]	0.37	[0.36-0.37]
No asegurado (n=221,796)	8.87	[8.83-8.90]	3.27	[2.94-3.63]	8.85	[8.81-8.88]
Sin información (n=119,832)	4.80	[4.77-4.82]	0.59	[0.46-0.76]	4.78	[4.75-4.81]
<b>Total (n=2,507,150)</b>	100.00		100.00		100.00	
Pearson: Uncorrected chi2(5) = Design-based F(5.00, 1.25e+07) =	2412.6276 482.5253		Pr =	0.000		

Fuente: Elaboración propia con base en Estadísticas Vitales DANE.

De acuerdo con la siguiente Tabla 2, solo 1.082.037 individuos en el período de estudio tienen la totalidad de la información registrada en el certificado de defunción y registraban una edad superior a los quince años, por lo tanto, esta población cumplía con los criterios establecidos previamente para calcular el riesgo ocupacional de mortalidad. Del total de muertes que cumplían los criterios de inclusión, se identificaron 5,997 casos de NHL defunciones distribuidas por ocupación de la siguiente forma; 557 (9,29%) casos se reportaron en agricultores, el 8,17% en inactivos y el restante en individuos no agricultores. Es importante resaltar que la mayor parte de las muertes por NHL tenían un título educativo (91.80%) y pertenecían a la cabecera municipal (87.71%).

**Tabla 2. Características socioeconómicas de los individuos que cumplieron con los criterios de inclusión entre 2008-2018.**

	Código C85					
	0		1		Total	
	%	CI 95%	%	CI 95%	%	CI 95%
<b>Profesión</b>						
Agricultor (n=136,437)	12.63	[12.57-12.69]	9.29	[8.58-10.05]	12.61	[12.55-12.67]
Inactivo (n=76,153)	7.03	[6.98-7.08]	8.17	[7.50-8.89]	7.04	[6.99-7.09]
No agricultor (n=869,447)	80.34	[80.27-80.42]	82.54	[81.56-83.48]	80.35	[80.28-80.43]
<b>Total (n=1,082,037)</b>	100.00		100.00		100.00	
Pearson: Uncorrected chi2(2) =	67.3463					
Design-based F(2.00, 2.16e+06) =	33.6731		Pr =	0.000		
<b>SEXO</b>						
Hombre (n=553,368)	51.13	[51.03-51.22]	53.93	[52.66-55.19]	51.14	[51.05-51.24]
Mujer (n=528,669)	48.87	[48.78-48.97]	46.07	[44.81-47.34]	48.86	[48.76-48.95]
<b>Total (n=1,082,037)</b>	100.00		100.00		100.00	
Pearson: Uncorrected chi2(1) =	18.7277					
Design-based F(1.00, 1.08e+06) =	18.7277		Pr =	0.000		
<b>GRUPO EDUCATIVO 2</b>						
15-44 años (n=113,315)	10.45	[10.40-10.51]	13.96	[13.10-14.86]	10.47	[10.41-10.53]
45-64 años (n=221,771)	20.43	[20.35-20.51]	32.50	[31.33-33.70]	20.50	[20.42-20.57]
65 años o más (n=746,951)	69.12	[69.03-69.21]	53.54	[52.28-54.80]	69.03	[68.94-69.12]
<b>Total (n=1,082,037)</b>	100.00		100.00		100.00	
Pearson: Uncorrected chi2(2) =	703.4488					
Design-based F(2.00, 2.16e+06) =	351.7241		Pr =	0.000		
<b>No escolarizado</b>						
Algún grado educativo (n=890,051)	82.20	[82.13-82.28]	91.80	[91.07-92.46]	82.26	[82.18-82.33]
Sin educación (n=191,986)	17.80	[17.72-17.87]	8.20	[7.54-8.93]	17.74	[17.67-17.82]
<b>Total (n=1,082,037)</b>	100.00		100.00		100.00	

Pearson: Uncorrected chi2(1) = Design-based F(1.00, 1.08e+06) =	375.9632 375.9629	Pr = 0.000
<b>AREA RESIDENCIA</b>		
Cabecera municipal (n=882,533)	81.53 [81.45-81.60]	87.71 [86.86-88.52] 81.56 [81.49-81.64]
Centro poblado (n=57,274)	5.30 [5.26-5.35]	3.42 [2.99-3.91] 5.29 [5.25-5.34]
Rural disperso (n=142,230)	13.17 [13.10-13.23]	8.87 [8.18-9.62] 13.14 [13.08-13.21]
<b>Total (n=1,082,037)</b>	100.00	100.00 100.00
Pearson: Uncorrected chi2(2) = Design-based F(2.00, 2.16e+06) =	151.7804 75.8901	Pr = 0.000
<b>SEGURIDAD SOCIAL</b>		
Contributivo (n=466,606)	43.04 [42.95-43.14]	57.73 [56.47-58.97] 43.12 [43.03-43.22]
Subsidiado (n=522,067)	48.33 [48.24-48.43]	33.50 [32.32-34.71] 48.25 [48.15-48.34]
Excepción (n=42,781)	3.94 [3.91-3.98]	6.12 [5.54-6.76] 3.95 [3.92-3.99]
Especial (n=3,993)	0.37 [0.36-0.38]	0.65 [0.48-0.89] 0.37 [0.36-0.38]
No asegurado (n=46,590)	4.32 [4.28-4.36]	2.00 [1.68-2.39] 4.31 [4.27-4.34]
<b>Total (n=1,082,037)</b>	100.00	100.00 100.00
Pearson: Uncorrected chi2(4) = Design-based F(4.00, 4.33e+06) =	729.0815 182.2702	Pr = 0.000

Fuente: Elaboración propia con base en Estadísticas Vitales DANE.

La Tabla 2 evidencia que acorde a la prueba de chi-cuadrado no hay independencia en la probabilidad de morir por NHL y otra causa subyacente de muerte, es decir que la causa de muerte (en este caso NHL) está asociada en términos relativos a la profesión del individuo. Sin embargo, esta prueba solo tiene en cuenta las características de forma aislada y no considera los posibles efectos simultáneamente de otras variables como la posible existencia de un gradiente rural o las condiciones genéticas del sexo, por lo tanto, para reducir este sesgo calculamos las razones de probabilidad ajustadas por las variables socio económicas y las variables de residencia geográfica.

## 6.2. Estimación de los Odds ratios ajustados por características socioeconómicas

**Tabla 3. Odds ratios ajustado por características socioeconómicas y variables geográficas.**

	Código C85
Agricultor	1.039 [0.942,1.147]
Inactivo	0.949 [0.861,1.046]
No Agricultor	1 [1,1]
Hombre	1.089** [1.032,1.150]
Mujer	1 [1,1]
15-44 años	1 [1,1]
45-64 años	1.065 [0.981,1.157]
65 años o más	0.523*** [0.483,0.567]
Algún grado educativo	1.606*** [1.458,1.768]
Sin Educación	1 [1,1]
Cabecera municipal	1 [1,1]
Center poblado	0.814** [0.704,0.940]
Rural disperso	0.830*** [0.751,0.917]
Constante	0.00500*** [0.00391,0.00639]
<b>Observaciones</b>	<b>1081738</b>

Coeficientes exponenciados; 95% intervalos de confianza en corchetes \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

Los resultados descritos en la Tabla 3, evidencian que no existe un riesgo significativo, debido a que los agricultores presentaron en la muestra aproximadamente un 3% más de riesgo de mortalidad que los no agricultores. No obstante, el intervalo de confianza para los odds ratio no permite establecer un criterio de riesgo debido a que este contiene a la unidad. A pesar de lo dicho anteriormente, los hombres tienen una probabilidad superior del 8% por ciento de morir por la misma causa en comparación con las mujeres.

El grupo etario de 45-64 años tienen un riesgo estadísticamente no significativo del 6% respecto al grupo de 15-44 años, mientras que pertenecer al rango de 65 años o más es un factor protector en comparación con el mismo grupo de referencia. Es importante, tener en cuenta que las personas con cualquier título educativo tienen un 60% más de probabilidades de morir por NHL en comparación con las personas iletradas. Además, residir en la cabecera municipal es un factor de riesgo en comparación con aquellos individuos que viven en zonas rurales y/o centros poblados. Algunos de los resultados aquí encontrados son consistentes con la literatura, y otros no, esta ambigüedad resalta un punto importante del riesgo laboral debido a que otros posibles agentes químicos en ambientes domésticos o laborales y/o los constantes niveles de estrés, pueden ser determinantes para el desarrollo y mortalidad por NHL.

## **7. LIMITACIONES Y CONCLUSIONES**

Para Colombia la literatura con respecto a las causas y determinantes de la mortalidad del grupo agricultor es escasa. Para el caso colombiano, Trujillo *et al.* (2019) encuentran riesgo significativo de mortalidad por neoplasias en los agricultores en comparación con la población general. Sin embargo, los autores solo realizan estimaciones a nivel general del cáncer lo que no permite identificar el riesgo para tipos de cáncer específicos y el riesgo general puede verse sesgado por la presencia de condiciones de mayor salubridad del grupo en cuestión en comparación con su homólogo no agricultor (*healthy worker effect*), lo cual indica que el riesgo puede subestimarse.

Aunque el presente trabajo no encuentra una asociación significativa entre la ocupación agricultor y el riesgo de mortalidad por NHL, se encuentra que ser hombre es un factor de riesgo y pertenecer al grupo de edad de 65 años o más y no residir en el área urbana son factores protectores. Para este trabajo una de las principales limitaciones, es la asignación no planeada de los controles en el estudio. Debido al diseño retrospectivo, la falta de información y las variables omitidas sobre las características del trabajo en sí mismo, como el tiempo de permanencia en la ocupación y la realización de otras actividades. Además, puede existir un posible error de clasificación debido a que no se implementa en el certificado de defunción el código ISCO.

Al interior de Colombia hay heterogeneidad en la actividad agrícola, por lo tanto, el trabajo del agricultor, cambia su significado (exposición y actividades) a través de las regiones, lo que significa que la intensidad de los factores de riesgo, puede variar drásticamente y alterar el cálculo del riesgo de mortalidad. No obstante, para evidenciar cómo la calidad de los datos y la selección del grupo de control pueden sesgar el riesgo de mortalidad laboral, realizamos otras estimaciones (ver Anexo) suponiendo un avance en la calidad de los datos en el tiempo seleccionamos un período de tiempo más corto (2015-2018) y luego se realizaron las estimaciones con controles cuya causa principal de muerte fuese cáncer y no se encontraron diferencias significativas si no que por el contrario los resultados fueron similares.

En términos generales la escasez de control y las variables de confusión son importantes limitaciones que justifican un esfuerzo institucional para el diseño de trabajos prospectivos, pues así mismo, además de corregir los posibles sesgos se puede conocer el efecto de otros factores o comportamientos de riesgo como la ingesta de alcohol y el tabaquismo.

## 8. Referencias

1. Koutros, S. *et al.* Non-Hodgkin lymphoma risk and organophosphate and carbamate insecticide use in the north American pooled project. *Environ. Int.* **127**, 199–205 (2019).
2. Mao, Y., Hu, J., Ugnat, A. M. & White, K. Non-Hodgkin's lymphoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Ann. Oncol.* **11**, 69–73 (2000).
3. Dhananjayan, V. & Ravichandran, B. Occupational health risk of farmers exposed to pesticides in agricultural activities. *Curr. Opin. Environ. Sci. Heal.* **4**, 31–37 (2018).
4. Soni, L. K. *et al.* Sun exposure and non-Hodgkin lymphoma: A population-based, case-control study. *Eur. J. Cancer* **43**, 2388–2395 (2007).
5. Wong, O., Harris, F., Armstrong, T. W. & Hua, F. A hospital-based case-control study of non-Hodgkin lymphoid neoplasms in Shanghai: Analysis of environmental and occupational risk factors by subtypes of the WHO classification. *Chem. Biol. Interact.* **184**, 129–146 (2010).
6. Boccolini, P. de M. M., Boccolini, C. S., Chrisman, J. de R., Koifman, R. J. & Meyer, A. Non-Hodgkin lymphoma among Brazilian agricultural workers: A death certificate case-control study. *Arch. Environ. Occup. Health* **72**, 139–144 (2017).
7. Zhao, G. *et al.* Mortality by cause of death and risk behaviors in farmers versus non-farmers: the importance of avoiding the healthy worker effect. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **92**, 599–608 (2019).
8. Safi, J. M. Association between chronic exposure to pesticides and recorded cases of human malignancy in Gaza Governorates (1990-1999). *Sci. Total Environ.* **284**, 75–84 (2002).
9. Rapisarda, V. *et al.* Absence of t(14;18) chromosome translocation in agricultural workers after short-term exposure to pesticides. *Mol. Med. Rep.* **15**, 3379–3382 (2017).
10. Boffetta, P. I. Epidemiology of adult non-Hodgkin lymphoma. *Ann. Oncol.* **22**, iv27–iv31 (2011).
11. MacFarlane, E., Benke, G., Del Monaco, A. & Sim, M. R. Causes of Death and Incidence of Cancer in a Cohort of Australian Pesticide-Exposed Workers. *Ann. Epidemiol.* **20**, 273–280 (2010).
12. Blair, A. *et al.* Mortality among participants in the agricultural health study. *Ann. Epidemiol.* **15**, 279–285 (2005).
13. Levêque-Morlais, N. *et al.* The AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort study: enrollment and causes of death for the 2005–2009 period. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **88**, 61–73 (2014).
14. Organizacion Panamericana de la Salud & Organizacion Mundial de la Salud. *Cáncer en las*

*Américas. Perfiles de país 2013. Organización Panamericana de la Salud* (2013).

15. Bosch, X. Elimination of cervical cancer from Europe. 2019–2020 (2017).
16. Armitage, J. O., Gascoyne, R. D., Lunning, M. A. & Cavalli, F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* **390**, 298–310 (2017).
17. Elhelbawy, N. G., Nassar, A. A. H., Eltorgoman, A. E. M. A., Saber, S. M. & Badr, E. A. Immunological microenvironment gene expression in patients with diffuse large B cell non Hodgkin lymphoma. *Biochem. Biophys. Reports* **21**, 100731 (2020).
18. García-Muñoz, R. Aspectos inmunológicos relacionados con la generación de linfomas y autoinmunidad. *Inmunologia* **29**, 34–49 (2010).
19. Fernández A Md, D. G., Mancipe G Md, L. C. & Fernández A Md, D. C. 84 rev. fac. med Intoxicación por organofosforados. *Revista* **18**, 84–92 (2010).
20. Carod Benedico, E. Insecticidas organofosforados. ‘De la guerra química al riesgo laboral y doméstico’. *MEDIFAM - Rev. Med. Fam. y Comunitaria* **12**, 333–340 (2002).
21. Greenberg, R. S. *et al.* A meta-analysis of cohort studies describing mortality and cancer incidence among chemical workers in the United States and Western Europe. *Epidemiology* **12**, 727–740 (2001).
22. Kim, K. H., Kabir, E. & Jahan, S. A. Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Sci. Total Environ.* **575**, 525–535 (2017).
23. Rafnsson, V. Risk of non-Hodgkin’s lymphoma and exposure to hexachlorocyclohexane, a nested case-control study. *Eur. J. Cancer* **42**, 2781–2785 (2006).
24. Hu, L. *et al.* The association between non-Hodgkin lymphoma and organophosphate pesticides exposure: A meta-analysis. *Environ. Pollut.* **231**, 319–328 (2017).
25. Chrisman, J. de R. *et al.* Pesticide sales and adult male cancer mortality in Brazil. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **212**, 310–321 (2009).
26. Boccolini de, P. M. M. *et al.* Pesticide use and non-Hodgkin’s lymphoma mortality in Brazil. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **216**, 461–466 (2013).
27. Trujillo-Abella, I. A. & Orjuela-Yacué, C. F. Principales causas de muerte de agricultores en Colombia periodo 2010-2016. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud* **52**, 41–49 (2020).

## 9. Anexo

### Anexo. Estimaciones adicionales para Odds ratios ajustado por características socioeconómicas y variables geográficas.

Código C85	Modelo (2014-2108)	Modelo (2014-2018) Neoplasias (control)
Agricultor	1.026 [0.895, 1.176]	1.02 [0.889, 1.170]
Inactivo	0.961 [0.841, 1.098]	0.965 [0.844, 1.104]
No Agricultor	1 [1, 1]	1 [1, 1]
Hombre	1.058 [0.983, 1.140]	1.002 [0.929, 1.080]
Mujer	1 [1, 1]	1 [1, 1]
15 - 44 años	1 [1, 1]	1 [1, 1]
45 - 64 años	0.985 [0.878, 1.104]	0.372*** [0.331, 0.418]
65 años o más	0.484*** [0.434, 0.540]	0.125*** [0.112, 0.140]
Algún grado educativo	1.748*** [1.524, 2.004]	1.916*** [1.670, 2.198]
Sin Educación	1 [1, 1]	1 [1, 1]
Cabecera Municipal	1 [1, 1]	1 [1, 1]
Centro poblado	0.836 [0.688, 1.015]	0.769** [0.632, 0.936]
Rural disperso	0.840*	0.816**

	[0.734, 0.961]	[0.712, 0.935]
Constante	0.00662***	0.0665***
	[0.00539, 0.00812]	[0.0541, 0.0817]
Observaciones	580,040	209,776

Coeficientes exponenciados; 95% intervalos de confianza en corchetes \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001

Nota: Modelo para el periodo 2015-2018 y usando controles cuya causa principal de muerte fue cáncer.