



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL DIRECCION DE  
PRESTACIONES MÉDICAS COORDINACION DE VIGILANCIA  
EPIDEMIOLÓGICA

**“LINFOMA NO HODGKIN Y SU ASOCIACIÓN CON SOBREPESO,  
OBESIDAD Y OTROS FACTORES EN PACIENTES DE 40 AÑOS Y MÁS DEL  
CMN LA RAZA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES”.**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA**

PRESENTA:  
DR. MAURICIO PORTILLA AGUILAR

ASESOR:  
DR. ULISES ÁNGELES GARAY

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Autorización de la Tesis**

**Vo. Bo.**

---

**Dra. Blanca Sandra Ruiz Betancourt**  
**Profesora Titular del Curso de Especialización en Epidemiología**  
**Coordinación de Vigilancia Epidemiológica**

**Vo. Bo.**

---

**Dr. Ulises Ángeles Garay**  
**Jefatura de la división de Epidemiología del Hospital de Especialidades La Raza “Dr. Antonio**  
**Fraga Mouret”**

## **Agradecimientos**

A mis padres, por darme todo el apoyo a lo largo de mi vida y en especial en estos tres años de la especialidad médica, por escucharme, aconsejarme y estar ahí para mí a pesar de la distancia.

A mis hermanos Ana y Daniel, por caminar junto a mí a lo largo de todos estos años.

A toda mi familia, especialmente a mi querido tío Luis Ignacio Aguilar Ruiz por el acompañamiento y la valiosa ayuda que siempre me ha dado, inspirándome a esforzarme y lograr mis metas.

Al Dr. Ulises Ángeles Garay por los conocimientos compartidos en este tiempo de la residencia y por su generosidad como ser humano.

A la Dra. Blanca Sandra Ruiz Betancourt profesora titular, por el aprendizaje transmitido, su paciencia, y las atenciones recibidas durante este tiempo de formación.

## Índice

<b>1) Resumen</b>	<b>5</b>
<b>2) Introducción</b>	<b>9</b>
<b>3) Marco teórico</b>	<b>11</b>
<i>*Linfoma no Hodgkin: Definición y generalidades</i>	11
<i>*Epidemiología</i>	11
<i>*Factores de riesgo</i>	20
<i>*Plausibilidad biológica</i>	26
<i>*Figura 1. Diagrama de plausibilidad</i>	28
<i>*Figura 2. Diagrama de causalidad</i>	32
<b>4) Justificación</b>	<b>33</b>
<b>5) Planteamiento del problema</b>	<b>34</b>
<b>6) Hipótesis</b>	<b>37</b>
<b>7) Objetivos</b>	<b>38</b>
<b>8) Material y métodos</b>	<b>39</b>
<i>*Tipo de diseño y bases del estudio</i>	39
<i>*Operacionalización de las variables</i>	43
<i>*Análisis estadístico</i>	53
<i>*Plan general de trabajo</i>	55
<i>*Instrumentos utilizados</i>	57
<b>9) Consideraciones éticas</b>	<b>58</b>
<b>10) Recursos financieros, físicos y humanos</b>	<b>61</b>
<b>11) Resultados</b>	<b>62</b>
<b>12) Discusión</b>	<b>67</b>
<b>13) Conclusiones</b>	<b>77</b>
<b>14) Referencias bibliográficas</b>	<b>79</b>
<b>15) Anexos</b>	<b>87</b>
<i>*Dictamen de aprobación</i>	87
<i>*Cronograma de actividades</i>	88
<i>*Carta de consentimiento informado</i>	89
<i>*Instrumento de recolección de información</i>	91
<i>*Figura 3. Selección de muestra</i>	98
<i>*Tablas y figuras de resultados</i>	99

## 1) Resumen

**Título:** Linfoma no Hodgkin y su asociación con sobrepeso, obesidad y otros factores en pacientes de 40 años y más del CMN La Raza, Hospital de Especialidades.

Portilla Aguilar Mauricio<sup>1</sup>, Dr Ulises Ángeles Garay<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Residente de tercer año de la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, HGR1 Dr. Carlos MacGregor.

Jefatura de la división de Epidemiología del Hospital de Especialidades La Raza "Dr. Antonio Fraga Mouret" <sup>2</sup>

**Antecedentes:** El linfoma no Hodgkin es considerado un problema de salud pública al ser la primera causa de cáncer de tipo hematológico en la población mexicana y ocupar el onceavo puesto entre los cánceres en general que afectan a nuestra población, además a lo largo del tiempo se ha observado un comportamiento creciente en su magnitud en todo el mundo, principalmente en los países de ingreso económico medio y bajo como el nuestro; esta tendencia temporal de incremento la comparte con otras enfermedades no transmisibles de tipo metabólico que en la actualidad son consideradas también problemas de salud pública, una de ellas la obesidad, siendo un factor de riesgo conocido para el desarrollo de otros trastornos metabólicos y enfermedades neoplásicas malignas. En la actualidad existe evidencia irrefutable del papel que juega el sobrepeso y la obesidad en la patogénesis de múltiples neoplasias malignas, sin embargo, respecto al linfoma no Hodgkin esta evidencia ha sido inconsistente a lo largo del tiempo. **Objetivo:** Determinar la asociación del sobrepeso/obesidad, otras comorbilidades, antecedentes personales patológicos y factores del estilo de vida con el linfoma no Hodgkin en pacientes de 40 años y más, del CMN La Raza, Hospital de Especialidades. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional de casos y controles pareado por edad y sexo en pacientes del servicio de hematología del CMN H. de Especialidades "La Raza" así como pacientes de consulta externa de los servicios de cirugía maxilofacial y cirugía plástica, de 40 años y más, en la Ciudad de México de marzo del año 2021 a febrero del año 2022. Casos: se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de linfoma no Hodgkin del periodo de enero 2017 a junio 2021. Se excluyeron pacientes con antecedente de enfermedad mental o psiquiátrica. Controles: se incluyeron pacientes de consulta externa de los servicios de cirugía maxilofacial y cirugía plástica, sin antecedente diagnóstico de linfoma no Hodgkin. Se excluyeron

a participantes con los mismos criterios que los casos excepto antecedente de enfermedad neoplasia previa. Para ambos grupos se eliminaron aquellos con cuestionarios incompletos con datos faltantes relacionados a sobrepeso/obesidad, comorbilidades y estilos de vida. Se midió el antecedente diagnóstico de linfoma no Hodgkin (LNH) mediante revisión de registros médicos en expediente clínico electrónico (SIOC) y censo nominal de pacientes con diagnóstico de LNH del servicio de hematología; sobrepeso y obesidad se midió a través de un cuestionario dirigido con preguntas formuladas tomando como base el cuestionario de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2016 - de historia sobre enfermedades crónicas: adultos de 20 años o más, sección I, modificadas para medir el peso y talla por auto-reporte con temporalidad de 10 y 15 años, además se verificó el peso y talla con las misma temporalidad en el SIOC en la sección de notas médicas. Otras variables que fueron medidas: diabetes mellitus (DM), infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) infección por el virus de la hepatitis C (VHC), antecedente diagnóstico de asma bronquial, dermatitis atópica, rinitis alérgica, antecedente de transfusión sanguínea, trasplante y exposición a solventes, consumo de tabaco, consumo de alcohol, y actividad física. En el análisis estadístico se utilizaron frecuencias absolutas y proporciones para las variables cualitativas, para las variables cuantitativas se evaluaron mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, por lo que se expresó en mediana y rango intercuartil. Se realizó la prueba de contraste de hipótesis para las variables cualitativas con prueba de Mc Nemar, considerando un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Se obtuvo razón de momios pareada (RMp) con intervalos de confianza al 95% y significancia estadística con un valor de  $\alpha \leq 0.05$ . Posteriormente se seleccionaron las variables que fueron significativas en el análisis bivariado y que fueron de importancia para explicar la asociación y se realizaron dos modelos de regresión logística condicionada obteniendo razones de momios ajustadas.

**Resultados:** Se recolectaron y analizaron 154 pares. La edad de los casos tuvo una mediana de 50 años. Para los casos el antecedente familiar oncohematológico fue de 62.3%, antecedente familiar de linfoma 59.4%, antecedente familiar de quimioterapia secundario a linfoma no Hodgkin 60%,

consumo de terapia hormonal 57.1%, consumo de medicamentos inmunosupresores 52.2%, transfusiones sanguíneas 68.3%, exposición a biomasa 75%, tiempo de exposición a biomasa una mediana de 5 años; IMC hace 10 años mediana de 27.5 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso 59.4%, obesidad 72.5%, IMC hace 15 años mediana de 27.5 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso 57.8%, obesidad 75.5%, para la actividad física ligera hasta los 40 años < 1500 mets/semana 96.5%, < 1000 mets/semana actividad física ligera después de los 40 años 56.7%, < 600 mets/semana actividad física moderada intensa hasta los 40 años 57.9%, < 400 mets/semana actividad física moderada intensa después de los 40 años 49.8%; comorbilidades diabetes mellitus 58.1%, tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus mediana 15 años, tratamiento con insulina 60.9%, > 10 años con diabetes mellitus 72.5%, VIH 75%, VHC 54.5%, dermatitis atópica 50%, rinitis 66.7%, asma 64.9%, consumo de alcohol 65.9%, ex bebedores 69.2%, consumo de tabaco 78.4%, fumador actual 84.9%. En el análisis bivariado se encontró para antecedente familiar oncohematológico RMp 5 (IC95% 2.22 – 11.25) p= <0.001, antecedente familiar de linfoma no Hodking RMp 7 (IC95% 1.59 – 30.80) p= 0.01, antecedente familiar de quimioterapia secundario a linfoma no Hodkin 7.5 (IC95% 1.71 – 32.79) p= 0.007, transfusiones sanguíneas RMp 3 (IC95% 1.78 – 5.04) p= <0.001, exposición a biomasa RMp 57 (IC95% 7.89 – 70.06) p= <0.001. IMC hace 10 años sobrepeso RMp 5 (IC95% 2.23 – 9.97) p= <0.001, obesidad RMp 6.6 (IC95% 3.14 – 17.81) p= <0.001, IMC hace 15 años sobrepeso RMp 7.2 (IC95% 3.30 – 17.21) p= <0.001, obesidad RMp 12 (IC95% 4.16 – 28.10) p= <0.001, actividad física ligera hasta los 40 años < 1500 mets/semana RMp 54 (IC95% 7.47 – 66.15) p= <0.001, < 1000 mets/semana después de los 40 años RMp 12 (IC95% 3.69 – 38.96) p= <0.001, < 600 mets/semana hasta los 40 años actividad física moderada intensa RMp 2.3 (IC95% 1.29 – 4.05) p=0.004. Diabetes mellitus RMp 2.35 (IC95% 1.26 – 4.40) p= 0.007, consumo de alcohol RMp 16 (IC95% 4.62 – 24.63) p= <0.001, consumo de tabaco RMp 5.8 (IC95% 3.24 – 10.52) p= <0.001. En el análisis multivariado (modelo 1) se obtuvieron RMa: IMC hace 15 años 6.24 (IC95% 1.08 – 35.99) p= 0.04 para sobrepeso, 12.65 (IC95% 1.83 – 44.03) p= 0.010 para obesidad; en el modelo 2 IMC hace 15 años 10.96 (IC95% 2.72 –

44.14)  $p= 0.001$  para sobrepeso, 13.79 (IC95% 2.62 – 68.02)  $p= 0.002$  para obesidad.

**Conclusión:** Respecto al sobrepeso y obesidad se encontró mayor riesgo que aquellos que tienen un IMC normal, también para el consumo de alcohol y tabaco, la actividad física en el ajuste multivariado no demostró resultados significativos. Es necesario continuar con más investigaciones acerca de este tópico para determinar la existencia de asociación con algunas variables y el riesgo para LNH. Se deben emitir recomendaciones y reforzar los programas preventivos orientados en las enfermedades no transmisibles oncológicas como LNH y metabólicas como diabetes mellitus y obesidad.

**Tiempo de realización:** De marzo de 2021 a febrero de 2022.

**Palabras clave:** linfoma no Hodgkin, sobrepeso, obesidad, diabetes mellitus, consumo de tabaco, alcohol, comorbilidades.

## 2) Introducción

El linfoma no Hodgkin es considerado un problema de salud pública al ser la primera causa de cáncer de tipo hematológico en la población mexicana y ocupar el onceavo puesto entre los cánceres en general que afectan a nuestra población, el LNH a nivel mundial en el 2015 generó 6.3 millones de años de vida saludables perdidos, los cuales el 95% corresponde a los años perdidos por muerte prematura y el 5% a los años de vida con discapacidad. Es una de las enfermedades neoplásicas hematológicas que se caracteriza por complicaciones tales como neoplasias secundarias (mielodisplasias, leucemia mieloide aguda y tumores sólidos en diversas ubicaciones), además su tratamiento implica grandes costos para cualquier sistema de salud; el costo anual desde su correcto diagnóstico hasta la curación o defunción del caso se aproxima en 48 mil dólares, con un costo mensual variable y dependiendo del subtipo de LNH pudiendo llegar hasta los 6 mil dólares. A lo largo del tiempo se ha observado un comportamiento creciente en su magnitud en todo el mundo, principalmente en los países de ingreso económico medio y bajo como el nuestro. Aparte de su incremento en la frecuencia de presentación en la población mexicana este tiene afectación al grupo etario de los 40 años en adelante, sin embargo, a lo largo del tiempo cada vez incrementa su manifestación en grupos etarios más jóvenes como el de 30 a 39 años, razón por la cual el sistema laboral del país se ve más afectado. (1,8).

Esta tendencia temporal de incremento la comparte con otras enfermedades no transmisibles de tipo metabólico que en la actualidad son consideradas también problemas de salud pública, una de ellas es el sobrepeso y la obesidad, siendo un factor de riesgo que se ha investigado para el desarrollo de otros trastornos metabólicos y enfermedades neoplásicas malignas. En la actualidad existe evidencia irrefutable del papel que juega el sobrepeso y la obesidad en la patogénesis de múltiples neoplasias malignas, sin embargo, respecto al LNH esta evidencia ha sido inconsistente a lo largo del tiempo.

También hay otras líneas de investigación para LNH, tales como: patrón de actividad física, consumo de alcohol y tabaco, enfermedades no transmisibles metabólicas como la diabetes mellitus, aquí el ejemplo de otro problema de salud pública, y sus resultados han sido discrepantes.

Es importante, investigar las enfermedades no transmisibles que van elevando su frecuencia de presentación debido al efecto de la transición epidemiológica y demográfica que estamos viviendo, esto impacta incrementando la esperanza de vida. Los estilos de vida, tales como: la ingesta de alcohol y tabaco, y la actividad física juegan un papel muy importante en el desarrollo de dichas enfermedades no transmisibles y se encuentran en estudio para la génesis del LNH tema que se discutirá a lo largo de la investigación.

La investigación realizada corresponde a un estudio de casos y controles pareado por edad y sexo realizado en el CMN La Raza, Hospital de Especialidades donde los casos se obtuvieron mediante el censo nominal de pacientes con LNH confirmados por histopatología, los controles se tomaron de la consulta externa del servicio de cirugía plástica y maxilofacial del mismo hospital y sin LNH, las variables fueron recolectadas a través de cuestionario vía telefónica, también se utilizó el sistema intrahospitalario de expediente electrónico para completar y verificar información de las variables que estuvieran disponibles. Este estudio tuvo como objetivo analizar el riesgo que se tiene para LNH con sobrepeso y obesidad y otros factores (antecedentes familiares, algunas comorbilidades, consumo de tabaco, alcohol, actividad física).

Con este estudio se pretende aportar información sobre la asociación entre el LNH y el sobrepeso/obesidad, y otros factores especialmente los del estilo de vida. De esta manera se otorgará evidencia científica que ayude a fortalecer los diversos programas de promoción a la salud que existen, así como dictar acciones de prevención al médico de primer nivel para la identificación de pacientes con riesgo.

### **3) Marco teórico**

#### **Definición de linfoma no Hodgkin**

De acuerdo con la Guía de Práctica Clínica (GPC) mexicana de linfomas no Hodgkin en el adulto, define al Linfoma no Hodgkin (LNH) como un grupo de neoplasias de tejido linfoide, derivadas de los linfocitos B o T, con variantes histológicas múltiples (1). De acuerdo con el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de Reino Unido en su guía para el diagnóstico y manejo del LNH se define como un grupo diverso de afecciones que se clasifican según el tipo de célula afectada (célula B o célula T), así como las características clínicas y la tasa de progresión de la enfermedad (2). Por último, de acuerdo con las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) el LNH representa un grupo heterogéneo de neoplasias malignas de diferente biología y pronóstico. El LNH incluye diversos subtipos, cada uno con distintas etiologías; características morfológicas, inmunofenotípicas, genéticas y clínicas; y respuestas a la terapia, siendo los subtipos más comunes el linfoma folicular (LF) y el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) (3).

#### **Epidemiología mundial del linfoma no Hodgkin**

De acuerdo con los reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro del proyecto Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), reportó para el año 2018 un total de 509,590 nuevos casos para ese año en ambos sexos a nivel mundial, ocupando el 10mo de incidencia a nivel mundial y la enfermedad hematológica maligna más frecuente en todo el mundo. Estratificado por sexo, para ese año se presentaron 284,713 casos nuevos en hombres y 224,877 casos nuevos en mujeres lo que se traduce en una tasa de incidencia estandarizada

para edad del 6.7 por cada 100,000 habitantes para hombres y 4.7 por cada 100,000 habitantes para mujeres. Por región geográfica de la OMS, la distribución de los casos nuevos para ese año fueron: Asia con el 42.7%, Europa con el 22.6%, América del norte con 16%, África con 9.5%, América Latina con 7.7% y Oceanía con 1.5%; según la tasa de incidencia reportada por el GLOBOCAN 2018, las regiones con mayor presencia de LNH para hombres fueron: Australia y Nueva Zelanda 16.4 por 100,000habs., América del Norte 14.8 por 100,000habs., Europa del Norte 13.5 por 100,000habs. Occidente y sur de Europa con 12.5 y 10 por 100,000habs. Respectivamente. Para mujeres fueron estas mismas regiones, pero con tasas de incidencia estandarizadas menores: Australia y Nueva Zelanda 10.4 por 100,000habs., América del Norte 10.8 por 100,000habs., Europa del Norte 9.7 por 100,000habs. Occidente y sur de Europa con 7.9 y 7.4 por 100,000habs. Respectivamente. Las regiones Sur y central de América reportaron una tasa de incidencia estandarizada por edad de 7.2 y 4.6 por 100,000habs. Para hombres respectivamente y, 4.8 y 3.4 por 100,000habs. Para mujeres respectivamente (4). De acuerdo al National Cancer Institute, en Estados Unidos de América se registraron un total de 77,240 casos nuevos durante el año 2020 con una tasa de incidencia de 19.6 por 100,000habs. para el mismo año, también reportando un total de 719,831 casos para el año 2017 en este país; así mismo la tasa de incidencia por sexo para este año fue de 23.8 y 16.2 por 100,000habs. para hombres y mujeres respectivamente y siendo los dos grupos étnicos más afectados la raza blanca con 25 por 100,000habs e hispana con 20.9 por 100,000habs. Según grupo etario, el grupo más afectado de acuerdo con la cantidad de casos nuevos fue el de 65 a 74 años con el 26.5% seguido del grupo de 55 a 64 con el 21.2%. El LNH, que representa el 4,3% de todos los cánceres en los EE. UU. se ubica como el séptimo cáncer más común entre los hombres y el sexto cáncer más común entre las mujeres (5). Tendencias de las tasas de incidencia de LNH por sexo en los países alrededor de 1980-2012 muestran que, en la mayoría de los países, las tendencias en las tasas de incidencia fueron estables o disminuyeron entre hombres y mujeres. Los Estados Unidos, Canadá, Australia y Nueva Zelanda mostraron una tendencia de incidencia creciente hasta

la década de 1990, seguida de una estabilización a partir de entonces. Patrones temporales similares fueron observados en Europa (por ejemplo, en Austria, Croacia, Alemania, Italia, Francia, España y Suiza), en Asia (por ejemplo, en Japón, Corea, India, Filipinas y Tailandia) se ha observado tendencias crecientes en las últimas décadas (6). Una revisión realizada por Farmanfarman K, y cols. en 2020 reportaron que desde 1970 en adelante, la incidencia de LNH casi se ha duplicó, lo que puede deberse a un diagnóstico más rápido, que es causado indirectamente por mejores métodos de diagnóstico y acceso a la atención médica, o la detección temprana de sus factores de riesgo como la presencia de inmunodeficiencias e infección por VIH (10). A nivel mundial se ha reportado una incidencia estandarizada de LNH del 19,5 por cada 100.000 personas en un año entre 2016 y 2017 de acuerdo con la Sociedad de leucemia y linfoma. La mayor incidencia ha sido observada en hombres y mujeres de América del Sur y Central principalmente en países como Uruguay, Ecuador, Perú y Colombia. Sin embargo, Bolivia y Salvador tienen una incidencia más baja. Otras incidencias altas son las encontradas en Arabia Saudita, Omán, Qatar, Emiratos y Bahrein con tasas de 6, 6.3, 5.9, 5.8 y 4.7 por 100.000 personas respectivamente. En general, las tasas de incidencia más altas de esta neoplasia maligna se encuentran en América del Norte, Australia y Europa, y las más bajas se encuentran en Asia y el Pacífico. Se detectan aproximadamente 1000 casos nuevos anualmente en Finlandia. En India la incidencia estandarizada para hombres y mujeres fueron de 2,9 y 1,5 por 100.000 hab., respectivamente; mientras que, a diferencia de estas estadísticas, se informó que las tasas de incidencia fueron de 32,5 a 58,9 y 24,3 a 43,7 entre hombres y mujeres canadienses. De manera general, la incidencia de esta enfermedad es diferente según la zona geográfica, lo que se debe a la distribución de factores genéticos, ambientales y estilo de vida (7). Por último, cabe destacar las estimaciones en la magnitud realizadas por el Instituto de Salud de Métricas y Evaluación (IHME), que, según sus resultados, para el año 2017, la tasa de incidencia global estandarizada por edad y para ambos sexos, de LNH fue de 6.18 por 100,000hab. Categorizando por sexo la tasa de incidencia estandarizada para el mismo año fue de 7.51 por 100,000hab, y para mujeres de 5 por

100,000habs. Organizando las regiones de la OMS por tasa de incidencia estandarizada por edad, para ambos sexos de forma ascendente, la región con mayor incidencia fue Europa con 9.49 por 100,000habs. Región de las Américas con 9.41 por 100,000habs, Región del pacifico con 5.42 por 100,000 habs. Región del Mediterráneo con 5.05 por 100,000habs. África con 4.25 por 100,000habs. y Asia sur-este 2.64 por 100,000habs. Los países con una mayor incidencia estandarizada por edad, para ambos sexos en el año 2017 fueron: Líbano 23.35 por 100,000habs. Australia 15.95 por 100,000habs. y Canadá con 15.64 por 100,000habs. Por grupo etario, las tasas de incidencia estandarizadas por edad y para ambos sexos a nivel mundial fueron: 14.59 por 100,000habs en el grupo de 50 a 69 años, 38.98 por 100,000habs. en el grupo de 70 a 79 años, y 50.59 por 100,000habs. en el grupo de 80 años y más. La tendencia temporal de la incidencia observada en los últimos años ha mostrado un incremento gradual pero constante según lo reportado por el IHME, pasando de 4.75 casos nuevos por 100,000habs. en el año de 1990 hasta 6.18 casos nuevos por 100,000habs. en el año 2017, siendo al igual que el resto de las estimaciones, mayor en el sexo masculino (8).

De acuerdo con el NICE de Reino Unido, el LNH es el sexto tipo de cáncer más común en el Reino Unido. Es más frecuente en hombres que en mujeres, y en 2013 la tasa estandarizada por edad de LNH en Inglaterra por 100.000 habitantes fue de 27,6 para los hombres y 19,9 para las mujeres. Esto equivale a 6.195 hombres recién diagnosticados y 5.218 mujeres recién diagnosticadas en ese año. Ha habido un aumento moderado en la incidencia estandarizada por edad reportada de LNH en Inglaterra desde 2001, pero no está claro si esto es un verdadero aumento en la incidencia de la enfermedad o es un reflejo de mejores pruebas de diagnóstico. Cabe señalar que la mayor parte del aparente aumento se ha producido en personas de 70 años, lo que puede ser el resultado de una investigación más rigurosa de los pacientes de edad avanzada (2).

## **Epidemiología nacional del linfoma no Hodgkin**

De acuerdo con el IHME, la incidencia del LNH en México para el año 2017 en ambos sexos y estandarizado por edad fue de 3.83 por 100,000habs. en el caso de hombres la incidencia fue de 4.33 casos por 100,000habs. y en mujeres de 3.36 casos por 100,000habs. por grupos etarios la tasa de incidencia fue de: 15 a 49 años 1.73 por 100,000habs., 50 a 69 años 8.17 por 100,000habs., de 70 a 79 años 17.76 casos por 100,000habs. y más de 80 años de 19.64 por 100,000habs. (8).

La tendencia en la incidencia del LNH en nuestro país ha mostrado un incremento gradual a lo largo del tiempo, presentando una incidencia de 2.53 por 100,000habs. en el año de 1990 hasta 3.82 por 100,000habs. en el año 2017, para ambos sexos y estandarizada por edad; cuando vemos la tendencia en el grupo de edad más afectado, que corresponde a los mayores de 80 años se observa el mismo gradiente de aumento pasando de 13.6 por 100,000habs. en el año 1990 a 21.3 por 100,000habs., esta tendencia de aumento no solo presente en nuestro país sino en la mayoría de los países de occidente y Asia oriental, de acuerdo a lo revisado en la sección anterior (8).

De acuerdo con Cruz-Contreras D, y cols. En 2015, se reportaron 102,657 casos de tumores malignos, de los que 800 corresponden a linfoma de Hodgkin y 3,848 a linfoma no Hodgkin. Los resultados del GLOBOCAN 2002 para México respecto del linfoma no Hodgkin fueron: en hombres la tasa de incidencia fue de 4.5 por 100,000 y en mujeres la incidencia fue de 3.3 por 100,000. Por variedad de LNH más frecuencia fue el difuso de células grandes B, con 105 casos, que representaron 51%, seguido del linfoma de la zona marginal extraganglionar de tejido linfoide asociado con mucosa (MALT), con 21 casos (10%) y el linfoma folicular, con 19 casos, que representó 9%. Las demás variedades fueron: linfoma de células T periférico (5%), linfoma de células del manto, extraganglionar de células T-NK tipo nasal, T cutáneo primario y linfoblástico B (3% cada uno), linfoblástico T, de la zona marginal ganglionar, anaplásico de células grandes, Burkitt y linfocítico de células pequeñas (2% cada uno), difuso de células grandes

B primario mediastinal y micosis fungoide (1% cada uno) y linfoplasmocítico, zona marginal extraganglionar y plasmablástico (0.5% cada uno) (9).

De acuerdo con el GLOBOCAN 2018, en México se reportaron un total de casos incidentes de LNH para ese año de 5,174, que corresponde al 2.7% de todas las neoplasias para ese mismo año, colocando a esta enfermedad neoplásica en el lugar número 11, expresado en incidencia, México tuvo una tasa de incidencia cruda para el año 2018 de 4 por 100,000habs y estandarizada por edad de 3.9 por 100,000habs. (10).

De acuerdo con la GPC mexicana de Linfoma no Hodgkin en el adulto, esta enfermedad en el año 2003 constituyó la tercera causa de cáncer en hombres (7.83% de las causas registradas), después del cáncer de piel y próstata. En las mujeres, el linfoma fue la sexta causa de cáncer (3.97% del total de cáncer en este sexo). De igual manera, como se citó anteriormente, se ha observado una tendencia de incremento en la frecuencia de los linfomas, ya que en 1997 los casos de linfoma en hombres y mujeres solo correspondían a 7.1 y 2.6% respectivamente. La mayor incidencia de LNH se presenta principalmente en la edad económicamente activa, reportándose 90% de los casos entre los 40 y 60 años (2).

De acuerdo con Ron-Guerrero C. en el año 2015, y con base en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de 2002 se reportó que la tasa de los linfomas no Hodgkin fue de 3.6. La incidencia calculada del LNH fue de 3.4 casos por 100,000 habitantes por año. Además, se mencionó que los linfomas no Hodgkin son más frecuentes en los varones y se incrementan con la edad, sobre todo a partir de los 50 años (11).

Haciendo un análisis de la tendencia de la incidencia del LNH de manera retrospectiva cabe citar lo realizado por Candelaria M. en el año 2016, en una revisión bibliográfica, donde reportó que para el año 2012 en nuestro país se presentaron 4,632 casos nuevos que corresponde a una tasa de incidencia estandariza de 2.8 por 100,000habs, y en el año 2015 se reportaron 5,083 casos nuevos con una tasa de incidencia estandarizada de 2.94 por 100,000habs.,

observándose respecto a las cifras del año 2018, un incremento en la presentación de casos nuevos de LNH en nuestro país (12).

### **Trascendencia y vulnerabilidad del linfoma no Hodgkin**

El LNH es una enfermedad neoplasia de origen hematológico, que a lo largo del tiempo ha presentado un incremento en su magnitud, lo que ha condicionado una importante carga de la enfermedad por esta causa, de acuerdo con Fitzmaurice C, y cols. en el año 2017, en una revisión bibliográfica reportó que para el año 2015 el LNH causó 6,3 millones (IC95% 5,4-6,6 millones) de años de vida saludables perdidos (AVISAs) en el año 2015, con un 95% proveniente de años perdidos por muerte prematura (APMP) y un 5% de años de vida con discapacidad (AVD) de lo anterior reportándose un total de 231,000 muertes (IC95% 196,000 – 244,000) para ese mismo año. El LNH ocupó el puesto número 11 en los APMP por cáncer en el año 2005 y 2015 aun cuando los casos de LNH aumentaron un 56% entre 2005 y 2015. Durante este período, las tasas de AVISAs estandarizadas por edad para ambos sexos aumentaron a nivel global (aumento del 1,3%; -8,5% al 7,0%), aunque este aumento no fue estadísticamente significativo. Se observaron disminuciones grandes, pero no significativas del 6% (-10,2% a 0,1%) en países de alto nivel socioeconómico, pero también hubo un aumento significativo en los países de desarrollo económico medio-bajo (7%; -9,4% a 17,9%) donde se encuentra catalogado nuestro país (13).

Las complicaciones más frecuentes del LNH que condicionan las tasas altas de APMP y AVD son: aparición de neoplasias malignas secundarias como mielodisplasia, leucemia mieloide aguda y varios tumores sólidos, incluidos cáncer de vejiga, pulmón, tracto gastrointestinal, cabeza, cuello, tiroides, SNC, sarcoma, melanoma, cáncer de piel no melanomoso y mesotelioma; insuficiencia renal, hipocelular en médula ósea y pancitopenia, hipotiroidismo procesos infecciosos (principalmente en pulmón), síndrome de la vena cava superior, meningitis linfomatosa, infertilidad y fibrosis pulmonar. Estas complicaciones en la mayoría de los casos se deben de forma indirecta a los procedimientos terapéuticos a base de

quimioterapia y radioterapia, y en menor medida por efectos directos del LNH (14, 15).

De acuerdo con Keefer K, y cols. en el año 2018 describió que las complicaciones pulmonares se observan con frecuencia en pacientes con LNH que reciben quimioterapia; por ejemplo, alrededor del 40% de los pacientes ancianos tratados con el régimen quimioterapéutico experimentan complicaciones pulmonares que pueden ser graves en el 10% de los pacientes. Además, en los pacientes con linfoma que recibieron un trasplante de médula ósea, las complicaciones respiratorias resultaron ser una fuente importante de morbilidad y mortalidad (tasas de mortalidad del 33% y del 65% por complicaciones infecciosas y no infecciosas, respectivamente). (16)

Por lo descrito anteriormente, los gastos económicos generados por la atención médica de los pacientes con LNH, tanto en el área de diagnóstico y tratamiento de alta especialidad, así como la atención integral de las complicaciones derivadas de la misma y de su tratamiento son un importante evento que impacta de manera moderada a los sistemas de salud alrededor del mundo, y principalmente en aquellos países donde se ha observado un incremento en la presentación de casos por esta enfermedad. Según Foster T. y cols. en 2009 reportó que la mayor parte de la información de costos directos se origina en los EE. UU., con una estimación de \$36,000 para el costo adicional por paciente de la atención de LNH durante el primer año después del diagnóstico. Los principales impulsores de los costos totales por paciente fueron los asociados con la administración de fármacos, eventos adversos que requieren tratamiento hospitalario, y adquisición de fármacos para las terapias más nuevas (es decir, fludarabina y rituximab). El costo por paciente (valores del año 2002) de un curso de tratamiento varía desde \$1,623 dólares para clorambucil hasta \$12,710 para terapia de combinación de fludarabina intravenosa. Los costos promedio de la terapia CHOP y la fludarabina intravenosa (mono y combinada) se estimaron en \$5,093 y \$10,281 respectivamente. (17).

Kutikova L, y cols. en el año 2006 encontró que el costo anual medio del LNH desde el diagnóstico hasta la muerte fue de 48.000 dólares por paciente, además que, si se suman los costos directos e indirectos de la enfermedad, los costos de atención en el mismo periodo eran de \$ 136,083. Considerando la variabilidad clínica de los pacientes con LNH, lo que condiciona presentación de síntomas más graves, complicaciones frecuentes, recidivas, falla al tratamiento y complementación diagnósticas avanzada, se puede clasificar en LNH agresivo y no agresivo, lo que también tiene una implicación económica en los costos de atención; los costos mensuales medios fueron de \$ 5871 para LNH agresivo vs \$ 355 para controles y \$ 3833 para LNH indolente vs \$ 289 para controles. Los principales impulsores de los costos fueron la hospitalización y visitas al consultorio para pacientes ambulatorios. Para LNH agresivo, la media mensual inicial de los costos de la fase de tratamiento (\$ 10,970) y los costos de cuidados paliativos (\$ 9836) fueron más altos que los costos incurridos durante la fase secundaria (\$ 3302). El costo medio del fracaso del tratamiento en el LNH agresivo fue \$ 14.174 por mes y \$ 85.934 durante el período de estudio (18). Con base en lo anterior se puede concluir que los costos derivados de la atención médica de los pacientes con LNH son altos, lo cual es preocupante debido a la tendencia de la magnitud creciente de esta enfermedad.

Por otro lado, en México, la curación de varias enfermedades neoplásicas como linfomas, mieloma múltiple, leucemias y esclerosis múltiple, es una realidad dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), gracias a los trasplantes de células madre, donde se han beneficiado mil 141 derechohabientes, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional (CMN) La Raza, de acuerdo con información proporcionada por la Unidad de Trasplante de Células Troncales hematopoyéticas (TCTH) de esta Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) para noviembre del 2019. En el IMSS, en un periodo comprendido entre 2012 a 2016 fueron atendidos 27 mil 500 pacientes con linfoma, y de estos solo se trasplantaron 154 pacientes; donde se reportó que linfoma es la patología que más se atiende (19), además como una estrategia institucional derivada de la ausencia de registros médicos de las enfermedades neoplásicas, en el año 2017 se creó el registro institucional de cáncer con el objetivo de contar con información

actualizada y confiable de los pacientes incidentes y prevalentes de varias enfermedades neoplásicas malignas, donde incluye al LNH, además en el año 2009 se creó la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de los linfomas no Hodgkin en el adulto, sin embargo en la actualidad no existen programas específicos para su detección oportuna en la población en riesgo que mejore los estándares de tratamiento oportuno de estos pacientes, siendo otro aspecto a destacar es que a pesar del incremento gradual y sostenido de casos de LNH en nuestra población no solo en el grupo etario típico de presentación sino en edades más temprana, aún no exista normativa referente a la prevención primaria y secundaria del LNH en nuestro país, orientada a la identificación de los factores de riesgo y la identificación de marcadores biológicos de alta sensibilidad diagnóstica para incorporarlos como trazadores de un potencial tamizaje oportuno.

### **Factores de riesgo para linfoma no Hodgkin**

En la actualidad, la causa del desarrollo del LNH aún no está clara, se han propuesto diversos factores de riesgos genéticos, biológicos y ambientales que podrían explicar la presentación de esta enfermedad en grupos poblacionales expuestos a dichos factores. Dentro de esos factores de riesgo se han estudiado los trastornos de peso evaluados como sobrepeso y obesidad, los cuales han tenido también una tendencia creciente, pero con resultados inconsistentes, sin embargo, esto se abordará más adelante.

Los estados de inmunosupresión congénitos y adquiridos son el factor más importante conocido por aumentar el riesgo de LNH. Estas condiciones incluyen ataxia-telangiectasia, Síndrome de Wiskott-Aldrich, hipogammaglobulinemia variable común, ligada al cromosoma X síndrome linfoproliferativo e inmunodeficiencia combinada grave. El virus de Epstein-Barr (EBV) parece ser un cofactor importante y los defectos del hospedador en la regulación inmunitaria que da como resultado una infección incontrolada y la proliferación de linfocitos B probablemente contribuya al desarrollo de LNH (20).

Los estados de inmunodeficiencia adquirida, como la infección por VIH, se asocia con un riesgo de asociación positiva OR 22.6 (IC95% 20.8 - 24.6) para LNH en comparación con la población general, aunque los datos recientes en la era post-HARRT (terapia antirretroviral altamente activa) sugieren que ha disminuido. El aumento del riesgo varía según los subtipos de LNH, que van de 30 veces, 50 veces y 1020 veces para DLBCL, linfoma de Burkitt y linfoma del sistema nervioso central, respectivamente. La aparición de LNH en personas infectadas por el VIH se ha atribuido a una actividad inmunitaria deficiente de enfermedades infecciosas potencialmente oncogénicas como herpesvirus, como virus del Esptein Barr (VEB) y herpesvirus humano 8, así como estimulación antigénica crónica debida a otras infecciones (21, 22).

Otro factor de riesgo es el antecedente de trasplante; uno de los posibles mecanismos de relación entre LNH y el trasplante es la estimulación antigénica crónica inducida por el injerto y la inmunosupresión significativa asociada con la infección por VEB, además se observan proliferaciones policlonales o monoclonales de células B en pacientes trasplantados, pero estos a menudo retroceden cuando se suspende la terapia inmunosupresora, sin embargo, la proliferación puede persistir y evolucionar a un LNH agresivo. Otra posible explicación sería la pérdida de control de la infección persistente por VEB causada por la terapia inmunosupresora lo que confiere un riesgo general para LNH y trasplante con un HR de 6.2 (IC95% 5.9 - 6.5) (23); o secundario a la administración de fármacos inmunosupresores de manera directa, presentando un OR de 22.7 (IC95% 17.3 – 29.3) para LNH. En particular durante el primer año después del trasplante, el riesgo varió ampliamente entre los subtipos y pareció marcadamente elevado para DLBCL, linfoma de zona marginal, linfoma linfoplasmocítico y células linfoma de células NK / T (24).

Otro factor de riesgo propuesto es el antecedente de transfusión sanguínea, de acuerdo con Castillo JJ, y cols. en el año 2010 en un meta-análisis, reportó una OR sumada para desarrollar LNH de 1.05 (IC95% 0.89 – 1.25; p = 0.42) y un RR 1.34 (IC95% 1.15 – 1.55; p <0.01) en los estudios de casos y controles y de cohortes. Al combinar todos los estudios, el RR fue de 1.2 (IC95% 1.07 – 1.35; P <0.01). En el análisis de subconjuntos, el RR de leucemia linfocítica crónica /

linfoma de linfocitos pequeños (CLL / SLL) fue 1.66 (IC95% 1.08 – 2.56;  $p = 0.02$ ). El RR de NHL fue elevado tanto en hombres como en mujeres y en personas que recibieron transfusiones antes o después de 1992 (25). Sin embargo, en un estudio realizado por Chow E, y cols. en 2002 se encontró que las personas que informaron antecedentes de transfusión alogénica no tenían un mayor riesgo de LNH en esta población (OR 1.0, IC95% 0.84 - 1.2). No se observaron asociaciones significativas cuando los linfomas se estratificaron por subtipo histológico, grado o período de latencia. Sin embargo, las transfusiones autólogas se asociaron con una disminución del riesgo (OR = 0.39, IC95% 0.16 - 0.94). En resumen, estos hallazgos son similares a los de estudios negativos anteriores y no apoyan algunos informes previos de una asociación inversa entre la transfusión de sangre y el LNH (26).

De acuerdo con Linet M, y cols. 2014, otros factores relacionados a LNH fueron antecedente familiar de primer grado con linfoma no Hodgkin (ORa 1.99; IC95% 1.55 - 2.54); antecedente laboral como pintores con spray (ORa 2.66; IC95% 1.36 – 5.24); y síndrome de Sjögren (ORa 3.37; IC95% 1.23 – 9.19). Se observaron menores riesgos de LNH en personas: con asma, fiebre del heno y alergia alimentaria (ORa 0.85, .82 y .79 respectivamente); transfusiones de sangre (ORa 0.78; IC95% 0.68 – 0.89); alta exposición al sol recreativa (ORa 0.74; IC95% 0.65 – 0.86), Otros factores, incluidas otras enfermedades autoinmunes (ORa 1.40; IC95% 0.45 – 4.32), dermatitis atópica (ORa 1.08; IC95% 0.94 - 1.23); seropositividad al virus de la hepatitis C (VHC) ORa 1.28 (IC95% .64 – 2.57), fármacos hormonales, uso de tintes para el cabello no se asociaron con el riesgo de LNH (27). Sin embargo, según Smedby K, y cols. 2008 reportó asociaciones positivas para enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico (LES) con un ORa 2.69 (IC95% 1.68-4.30), anemia hemolítica ORa 2.57 (IC95% 1.27 - 5.21) y síndrome de Sjögren ORa 6.56 (IC95% 3.10 - 13.9), no así para enfermedades como artritis reumatoide ORa 1.06 (IC95% 0.87 - 1.29) y psoriasis ORa 1.16 (IC95% 0.98 - 1.38) (28).

Otros factores de riesgo a considerar son los infecciosos, uno de ellos es el VEB; en individuos sanos, existe equilibrio entre la infección del VEB latente y el sistema inmunológico del huésped. En pacientes inmunodeprimidos (es decir, trasplante de órganos e infección por VIH), los mecanismos de control se ven afectados lo que podría conducir a la proliferación de células B impulsada por el VEB y, en última instancia, al desarrollo de linfoma de células B. El VEB se ha asociado con el linfoma de Burkitt (particularmente en áreas de África donde el virus es endémico), linfoma de Hodgkin en pacientes inmunodeprimidos, linfoma nasosinusal en Asia y América del Sur, y esporádicamente en otros linfomas de células NK / T (que ocurren predominantemente en Asia) (OR 2.42 IC95% 1.17 - 4.99) (29, 30).

Otros estudios han evaluado la asociación entre la infección por VHC y LNH, existiendo resultados de estudios que apoyan dicha relación como el estudio realizado por Engels E, y cols. en el año 2004 donde entro una asociación positiva con un ORa de 1.96 (IC95% 1.07 - 4.03), sin embargo, cuando se ajustó por sexo, edad, raza y centro de estudio (OR 1.89; IC95% 1.00 - 4.00). El ajuste por consumo de drogas afectó la asociación VHC-LNH (OR 1.87; IC95% 0.95 - 4.10). El historial de transfusiones no se relacionó con el estado de VHC y el ajuste para esta exposición no atenuó la asociación VHC-LNH (OR 2.15; IC95% 1.12 - 4.76) (31).

Dentro de los factores de riesgo del estilo de vida, existen varios reportes que reportan resultados con demuestran una asociación positiva de estos para el desarrollo de LNH.

Para el consumo de tabaco y alcohol, en un estudio realizado por Besson H, y cols. en 2006 no se encontró asociación positiva para el consumo de tabaco con un ORa de 1.07 (IC95% 0.91 - 1.27), sin embargo, se observó un efecto protector del consumo de alcohol entre los hombres. (OR 0.76, IC95% 0.62 – 0.93) y en países no mediterráneos (OR 0.73, IC95% 0.61 – 0.86) (32). Sin embargo, en el estudio realizado por Sergentanis T, y cols. 2013 encontró que fumar alguna vez se asoció con un mayor riesgo de LNH OR 1.05 (IC95% 1.00 – 1.09), principalmente debido a la asociación con LNH de células T (OR 1.23; IC95%

1.09.-1.38). Fumar siempre también se asoció con un mayor riesgo de LNH (OR 1.15; IC95% 1.02 – 1.30) (33). Pero para el alcohol, otro estudio encontró una asociación de riesgo para LNH (Chang E, y cols. 2010) encontrando que las mujeres que habían bebido alcohol al inicio del estudio tenían un riesgo elevado de LNH de células B general (RR 1.46, IC95% 1.08 – 1.97) y linfoma folicular (RR 1.81, IC95% 1.00 – 3.28). El mayor riesgo entre los ex bebedores enfatiza la importancia de clasificar el consumo de alcohol actual y pasado y sugiere que los factores relacionados con dejar de beber, en lugar del alcohol en sí, pueden aumentar el riesgo de LNH de células B (34).

Respecto a la actividad física, Boyle T, y cols. 2015 reportó que los participantes en el segundo, tercer y cuarto cuartiles de actividad física de intensidad vigorosa de por vida tenían un riesgo de LNH aproximadamente entre un 25% y un 30% menor que aquellos en el cuartil más bajo [ORa 0.69 (IC95% 0.52 – 0.93); 0.68 (IC95% 0.50 – 0.92); y 0.75 (IC95%, 0.55 – 1.01), respectivamente]. No se observaron asociaciones consistentes para la actividad física total o de intensidad moderada. No hubo períodos de edad aparentes en los que la actividad física pareciera conferir una mayor reducción del riesgo (35). Otro estudio de Cerhan J, y cols. 2005, encontró resultados similares, la actividad física no ocupacional se asoció inversamente con el riesgo de todos los LNH combinados (OR: 0.75, 0.71, 0.55, 0.68; p-tendencia = 0,04 para METS por semana de 30 a 270, 271 a 675, 676 a 1080 y más de 1080) y con LNH difuso y folicular; en el análisis multivariado la actividad física se asoció débil e inversamente con el riesgo (ORa: 0.76, 0.72, 0.78, 0.82; p-tendencia = 0,9 para las mismas categorías de METS/semana) (36). Sin embargo, de acuerdo con el estudio de Linet M, y cols. no hubo significancia estadística respecto a los grados de actividad física (ORa 1.41; IC95% 1.04 - 1.91, ORa 1.09 IC95% 0.83 - 1.45 y ORa 1.26 IC95% 0.99 - 1.60) para actividad física leve, moderada y vigorosa respectivamente (27).

Para uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH), Nørgaard M, y cols. 2006, no encontró asociación estadísticamente significativa con un RRa de 0.99 (IC95%: 0.71 – 1.39) (37). Sin embargo, de acuerdo con Cerhan J, y cols. 2002, encontró que en comparación con los que nunca utilizaron TRH al inicio del estudio, el uso actual tuvo un RRa de 1.4 (IC95% 0.9 – 2.09) respecto los usuarios anteriores (RRa 1.1; IC95%, 0.8 – 1.4) tenían un mayor riesgo de LNH después del ajuste por edad y otros factores de confusión. Esta asociación se observó sólo en LNH nodal [RRa (actual) 1.5 (IC95% 1.0 – 2.4); RRa (anterior) 1.1 (IC95% 0.8 - 1.6)] y no fue evidente para los sitios extraganglionares. De los subtipos comunes, hubo una fuerte asociación positiva con el LNH folicular [RR (actual), 3.3 (IC95%, 1.6 - 6.9); RR (anterior), 2.6 (IC95%, 1.4 – 4.7)], y las mujeres que fueron usuarias actuales durante más de 5 años tuvieron el riesgo más alto (RRa 3.9; IC95%, 1.8 – 8.6) (38).

Por último, otro factor de riesgo es el antecedente de diabetes y su relación con el uso de hipoglucemiantes, en un estudio realizado por Wang Y, y cols. 2020, de tipo meta-análisis, reportó una asociación positiva para diabetes mellitus tipo 2 RR fue 1.20 (IC95% 1.12 - 1.30, I2 = 84,7%). Además, se calculó el RR para la DM tipo 1, y el resultado fue significativo (RR 1.55, IC95% 1.15 - 2.08, I2 = 0,0%) (39). Otro estudio de Yang W, y cols. 2016 encontró resultados similares con HR de 2.00 (IC95% 1.32 - 3.03) en comparación con aquellos sin diabetes. Esta asociación positiva se mantuvo cuando el análisis se restringió a la diabetes no tratada o después de excluir los casos de LNH que ocurrieron dentro de los 3 años posteriores al inicio de la diabetes (40), sin embargo, Cerhan J, y cols. 2005 en un estudio de casos y controles obtuvo resultados no significativos a la asociación diabetes mellitus tipo 2 ORa .86 (IC95% .57 – 1.31). Respecto al uso de hipoglucemiantes, Tseng C, y cols. 2016, en un ensayo clínico controlado, reportó para los iniciadores de metformina frente a los iniciadores sin metformina un HR de 0.849 (IC95% 0.773 - 0.932) en el análisis por intención de tratar. En el análisis por protocolo, el HR fue 0.706 (IC95%: 0.616 - 0.808) (41). Sin embargo, Ye X, y cols. 2018 concluyó que la relación entre cualquier LNH y el uso de metformina en pacientes diabéticos no tenía asociación con un OR 0.93; (IC95% 0.79 - 1.10) entre los pacientes diabéticos. Los subtipos de NHL tampoco se asociaron con el

uso de metformina (42).

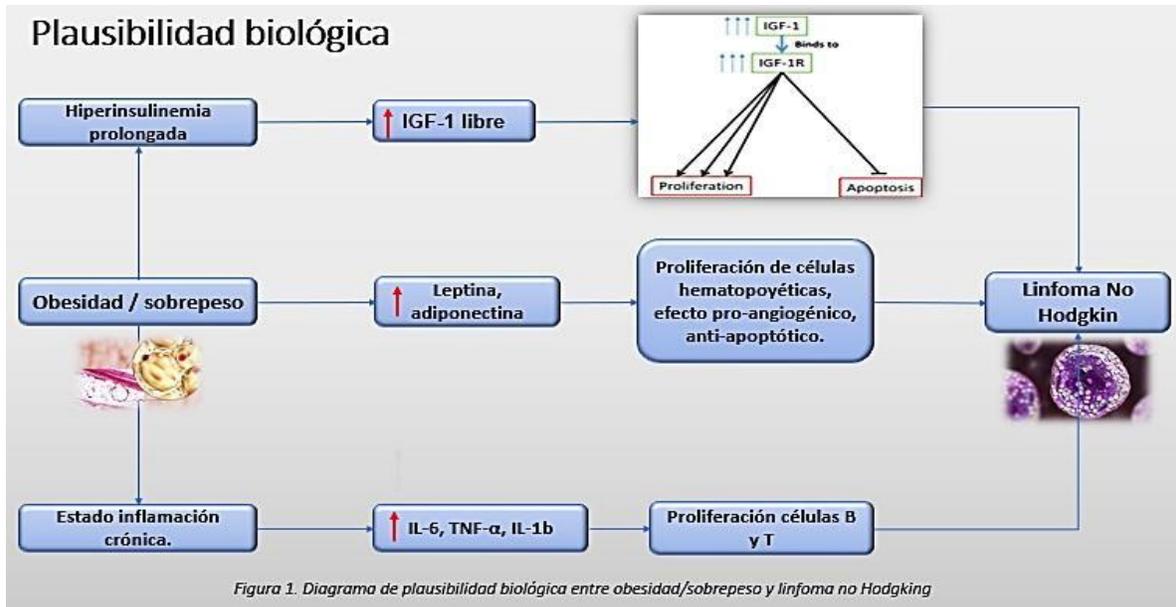
### **Plausibilidad biológica del linfoma no Hodgkin y el sobrepeso/obesidad**

Existen múltiples factores que favorecen la proliferación y la supervivencia de las células B como la presencia de enfermedades autoinmunes e infección que se han asociado con el riesgo de desarrollar algún tipo de linfoma. Estudios recientes también sugieren que la obesidad y la dieta pueden contribuir al incremento del linfoma a nivel mundial, ya que la obesidad da lugar a estados patológicos de inflamación crónica y respuestas inmunitarias alteradas, y se ha asociado con varios tipos de cáncer; en pacientes con LNH se han descrito polimorfismos en genes relacionados con la obesidad como el de la leptina y el receptor de leptina, que son clave del equilibrio energético y la función inmune. Dichos polimorfismos en el gen LEP, asociados con la leptina circulante alta y un fenotipo obeso, se identificaron como loci de susceptibilidad para LNH. Por otro lado, la obesidad promueve inflamación crónica y aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1b y leptina, que están relacionadas con la regulación de la respuesta de las células T y B, lo que ayudaría a mejorar la proliferación y la supervivencia de las células B, factores que pueden proporcionar un ambiente que favorece la linfomagénesis. (43).

Una revisión realizada por Renehan A. y cols. 2008, describió una lista de posibles mecanismos de vinculación entre el exceso de peso corporal y el riesgo de cáncer. Entre los mecanismos fisiopatológicos y biológicos, existen tres sistemas candidatos más estudiados: (1) el papel de la insulina y factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), (2) hormonas sexuales y (3) adipocinas. En la primera vía la obesidad condiciona una resistencia a la insulina, y se sugiere que la hiperinsulinemia secundaria puede contribuir al desarrollo del cáncer a través del efecto promotor de crecimiento debido a los elevados niveles de insulina. En su forma más simple, la "hipótesis del cáncer de insulina" postula que la hiperinsulinemia prolongada reduce las proteínas de unión a IGF (IGFBP) -1 e IGFBP-2 (que normalmente se unen al IGF-I e inhiben su acción), con incrementos resultantes en los niveles IGF-1 libre o "bioactivo" y cambios concomitantes en el

entorno celular que favorece el desarrollo de tumores. Dentro de la tercera vía, la leptina es una hormona pleiotrófica. Es mitogénica para varios tipos de células, incluidas las células progenitoras hematopoyéticas, epiteliales y células de endotelio vascular. También puede ejercer efectos anti-apoptóticos y pro-angiogénico (un componente esencial de crecimiento tumoral y metástasis) por sí misma, y también en sinergia con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), de manera general, la leptina junto con la adiponectina genera aumento en la linfopoyesis, aumento en la supervivencia de timocitos, proliferación de linfocitos T maduros, y disminuye la respuesta de regulación de estos. (44).

Hosgood H, y cols. 2018 describió que la obesidad se correlaciona con niveles crónicamente altos de varias citocinas (producidas principalmente por el tejido adiposo), que juegan un papel en los estados inflamatorios crónicos. Estas citocinas incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), IL6, IL10, así como la proteína C reactiva (PCR). En relación con la PCR, datos recientes sugieren que la PCR puede tener actividad inmune pleomórfica además de su conocido papel como biomarcador de inflamación. La desregulación del sistema inmunológico es un sello distintivo del LNH, y los estudios de laboratorio de citocinas y neoplasias hematopoyéticas se han centrado particularmente en el TNF $\alpha$  debido a su papel fundamental en el inicio de respuestas inflamatorias. El TNF $\alpha$  regula la respuesta inmune a través de la activación del factor de transcripción kappa beta del factor nuclear, lo que conduce a la producción de citocinas proinflamatorias, incluida la IL6, que a su vez puede inducir la producción de IL10 por parte de las células B. Además, cada una de estas citocinas promueve la proliferación de células B y tiene actividad antiapoptótica. Los miembros adicionales de la superfamilia de TNF incluyen CD27 y CD30, que se expresan en los linfocitos B y promueven la supervivencia y proliferación de los linfocitos. Experimentalmente, también se ha demostrado que el TNF $\alpha$  actúa como factor de crecimiento tumoral para las neoplasias malignas crónicas de células B, promoviendo la supervivencia y la proliferación de células malignas (45) **Figura 1.**



### Linfoma no Hodgkin y su asociación con el sobrepeso/obesidad.

Al igual que el LNH, en las últimas décadas la prevalencia e incidencia del sobrepeso y obesidad ha incrementado de forma exponencial en todos los países del mundo, incluso México, tanto para hombres como mujeres y para todos los grupos etarios poblacionales; de acuerdo con la Encuesta Nacional de salud y Nutrición (ENSANUT) del año 2016 en adultos de 20 o más años de edad la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue de 72.5% (IC95% 70.8 - 74.3) y en la ENSANUT 2012 de 71.2% (IC95% 70.5 - 72.1), observándose un incremento gradual; al categorizar por sexo en la ENSANUT 2016, se observa que la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue mayor en las mujeres (75.6%, IC95% 73.5 - 77.5) que en los hombres (69.4%, IC95% 65.9 - 72.6). En el caso de las mujeres de 20 a 49 años, evaluando la tendencia en un periodo de 28 años (1988 a 2016) la prevalencia de sobrepeso incrementó 42.4% y la prevalencia de obesidad 29.5%. Aunque la prevalencia de sobrepeso se mantuvo entre el año 2012 y 2016, la prevalencia de obesidad aumentó 5.4%. En el caso de los hombres, el periodo de seguimiento es más corto (16 años), de 2000 a 2016. Durante este período, la prevalencia de sobrepeso aumentó 1.1% y la de obesidad incrementó 42.8%. La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad aumentó 14.3% entre la encuesta del año 2000 y la de 2016, sin embargo, entre

los años 2012 y 2016 esta prevalencia combinada se mantuvo (69.4%) (46).

Respecto a la ENSANUT 2018, el porcentaje de adultos de 20 años y más con sobrepeso y obesidad fue del 75.2% (39.1% sobrepeso y 36.1% obesidad), porcentaje que en 2012 fue de 71.3 por ciento, estratificado por sexo, las mujeres presentaron una prevalencia de 36.6 y 40.2% de sobrepeso y obesidad respectivamente, mientras que los hombres una prevalencia de 42.5 y 30.5% para sobrepeso y obesidad respectivamente (47).

La obesidad está asociada a un alto grado de inflamación y oxidación, pudiendo determinar serios problemas en la salud y aumento en el riesgo de presentar otras enfermedades principalmente relacionadas con el desarrollo de enfermedades metabólicas, cardiovasculares y oncológicas, a continuación, se revisarán varios resultados de investigación científica que abordarán la posible relación entre el sobrepeso y la obesidad con el LNH.

De acuerdo con un estudio realizado por Lim U, y cols. en 2007 reportó que no hubo asociación entre valores de IMC correspondientes a sobrepeso, obesidad grado 1 pero si para obesidad grado 2 (RRa 1.05; IC95% 0.93 - 1.19/ RRa 1.07; IC95% 0.91 - 1.26 y RRa 1.29; IC95% 1.02 -1.64 para sobrepeso, obesidad grado I y Obesidad grado II-III respectivamente, p de tendencia .06. sin embargo, una de las importantes limitaciones de este estudio fue la falta de ajuste por variables ya conocidos como factores de riesgo para LNH como VIH, terapia de reemplazo hormonal, etc. (48).

En un estudio de meta-análisis de Larsson S, y cols. 2007 encontró que comparado con individuos de peso normal (IMC <25,0 kg / m<sup>2</sup>), el RR resumido de linfoma no Hodgkin fue de 1.07 (IC95%, 1.01 – 1.14) para las personas con sobrepeso (IMC entre 25 y 30 kg / m<sup>2</sup>) y 1.20 (IC95%, 1.07 - 1.34) para aquellos que eran obesos (IMC 30.0 kg / m<sup>2</sup>). El meta-análisis estratificado por subtipos histológicos mostró que la obesidad se asoció con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de linfoma difuso de células B grandes (RR 1.40; IC95%, 1.18 – 1.66) pero no de linfoma folicular (RR 1.10; IC95%, 0.82 – 1.47) o linfoma linfocítico pequeño / leucemia linfocítica crónica (RR 0.95; IC95%, 0.76 – 1.20). Estos hallazgos indican que el exceso de peso corporal está asociado con un

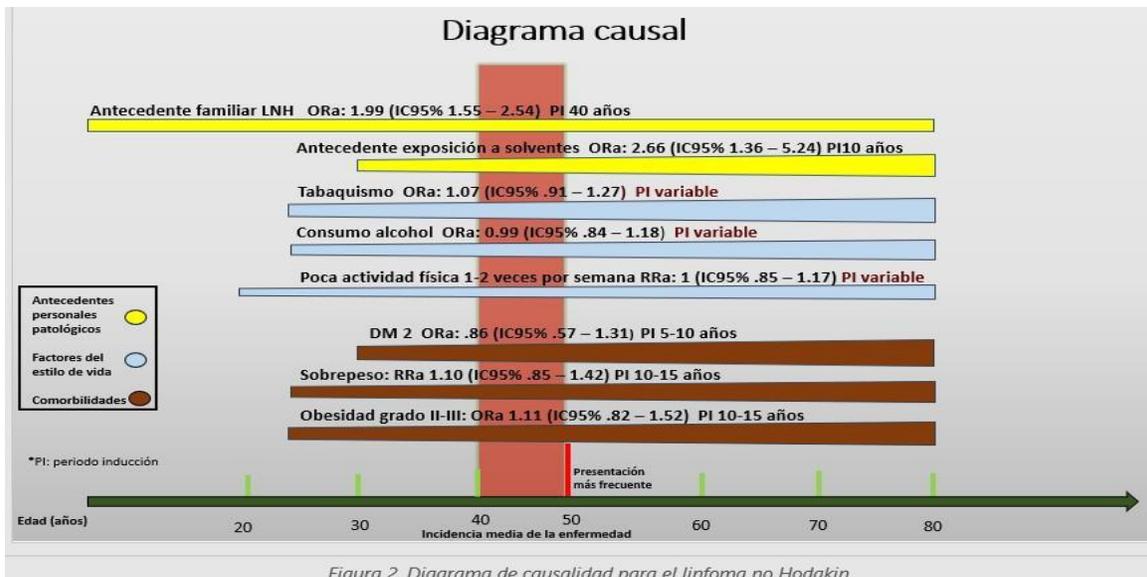
mayor riesgo de linfoma no Hodgkin, especialmente de linfoma difuso de células B grandes, siendo el anterior uno de los más frecuentes del grupo (49).

Sin embargo, Cerhan J, y cols. 2005, un estudio citado con anterioridad no encontró asociación entre ningún grado de sobrepeso y obesidad, y cualquier tipo de LNH estimando ORa ajustadas de 0.95 (IC95% 0.77 – 1.17), ORa 0.89 (IC95% 0.69 – 1.15) y ORa 1.11 (IC95% 0.82 – 1.52) para sobrepeso, obesidad grado I y Obesidad grado II-III respectivamente (36). Otro estudio realizado por Bertrand K, y cols. 2013, encontró resultados similares a Cerhan J, es decir, resultados no significativos, reportando para adultos no jóvenes hombres RRa de 1.10 (IC95% 0.85 – 1.42), RRa 1.19 (IC95% 0.91 – 1.56) y RRa 1.28 (IC95% 0.92 – 1.77) para IMC de 25 a 26.9, 27 a 29.9 y 30 o más respectivamente; para mujeres se reportaron RRa de 0.87 (IC95% 0.73 – 1.03), RRa 0.87 (IC95% 0.73 – 1.04) y RRa 1.00 (IC95% 0.84 – 1.20) para las mismas agrupaciones de IMC (50).

En otro estudio realizado por Kane E, y cols. 2015, donde se estratificó el IMC por marcador de inflamación se reportaron los siguientes resultados tomando en cuenta solo el marcador TNFa debido a que es el principal marcador relacionado entre sobrepeso y LNH: OR 1.14 (IC95% 0.91 - 1.43) y OR 1.33 (IC95% 1.02 - 1.73) para sobrepeso y obesidad agrupada; para IL10: OR 1.15 (IC95% 0.93 - 1.42) y OR 1.29 (IC95% 0.98 - 1.69) para sobrepeso y obesidad (51). Otro estudio realizado por Kabat G, y cols. 2012, encontró también resultados no significativos en una población constituida sólo por mujeres, reportando un OR 1.11 (IC95% 0.89 – 1.259, OR 1.13 (IC95% 0.86 – 1.21) y OR 0.94 (IC95% 0.86 – 1.22) para sobrepeso, obesidad grado I y obesidad grado II-III, sin embargo, los riesgos aquí estimados son crudos y no ajustados por variables potencialmente confusoras a diferencia de los resultados antes citados (52).

Un estudio realizado por Willet E, y cols. 2008, demostró que las inconsistencias posiblemente podrían deberse a la heterogeneidad de las neoplasias que comprenden el LNH, ya que reportó resultados inconsistentes y significativos entre los estudios analizados; la obesidad grave, definida como un IMC de 40 kg m o más, no se asoció con el LNH en general (OR combinado = 1.00, IC95% 0.70 - 1.41) o la mayoría de los subtipos de LNH. Sin embargo, se observó un exceso para el linfoma difuso de células B grandes (OR combinado = 1.80, IC95% 1.24 - 2.62), aunque no se elevaron todos los OR específicos del estudio. Entre los participantes con sobrepeso (IMC 25-29,9) y obesos (IMC 30- 39,9), las asociaciones fueron elevadas en algunos estudios y disminuyeron en otros, mientras que no se observó asociación entre los con bajo peso (IMC <18,5); en el análisis multivariado se encontró una asociación inversa significativa: ORa 0.79 (IC95% 0.69 – 0.90), ORa 0.84 (IC95% 0.72 – 0.99) y ORa 0.63 (IC95% 0.40-0.99) para sobrepeso, obesidad grado I-II y obesidad grado III (53).

Otro estudio realizado por Patel A, y cols. 2013, encontró asociación positiva exclusivamente para el estatus de obesidad y no para sobrepeso para LNH en general, reportando: RR 1.10 (IC95% 1.00 – 1.21) y RR 1.23 (IC95% 1.08 1.40) para sobrepeso y obesidad calculado con el IMC basal al inicio del estudio; RR 1.07 (IC95% 0.92 – 1.25) y RR 1.37 (IC95% 0.96 – 1.96) para sobrepeso y obesidad medido mediante IMC a los 18 años (54). Chiu B, y cols. 2007 encontró una asociación positiva reportando los siguientes resultados: un mayor IMC en adultos se asoció con riesgo de LNH (OR 1.4; IC95% 0.9 - 2.0) comparando los obesos (IMC > 30.0 kg / m<sup>2</sup>) con el grupo de peso normal (IMC = 18,5-24,9 kg / m<sup>2</sup>). El riesgo fue mayor para aquellos que eran obesos de clase 2 (IMC > 35,0 kg / m<sup>2</sup>, OR 1.7; IC95% 1.0 - 2.9). La asociación positiva fue similar entre hombres y mujeres. Un riesgo excesivo de LNH fue asociado con un IMC alto entre los 40 y los 49 años (OR 1,6; IC95% 1.0-2.5) y, en menor medida, a las edades de 20 a 29 años (OR 1.4; IC95% 0.8 - 2.5) (55).



**Figura 2.** En el presente diagrama causal se explica gráficamente el tiempo de exposición promedio mínimo por cada factor de riesgo que se ha reportado en literatura previa, las variables independientes se agruparon en: antecedentes personales patológicos (antecedente familiar de LNH, antecedente exposición a solventes), factores del estilo de vida (tabaquismo, consumo de alcohol, poca actividad física), y comorbilidades (diabetes mellitus tipo 2, sobrepeso, obesidad), tomando en cuenta aquellas con mayor representación de cada grupo. Es importante mencionar que para algunas variables como el antecedente familiar de LNH se tiene un periodo de inducción aproximado de 40 años (A), antecedente exposición a solventes 10 A, para tabaquismo, consumo de alcohol, y poca actividad física el periodo de inducción (PI) es muy variable partiendo de 5-10 A como mínimo, para diabetes mellitus tipo 2 de 5-10 A, y sobrepeso, obesidad 10-15 A. Todas estas variables contribuyen a la presentación de LNH, donde la incidencia empieza a elevarse de los 40 a 50 A.

#### **4) Justificación**

El presente estudio de casos y controles pretende a un tiempo corto conocer cuál es la asociación que existe entre la presencia de alteraciones en el peso en la población adulta joven y la presencia de linfoma no Hodgkin, debido a que actualmente la información científica es inconsistente, siendo importante obtener esta información ya que los trastornos por mala alimentación presentan una tendencia en su magnitud creciente al igual que el linfoma no Hodgkin en nuestro país.

También pretende sustentar las bases metodológicas para poder realizar estudios con mayor poder de evaluación causal entre sobrepeso y obesidad y la presencia de linfoma no Hodgkin en participantes de 40 años y más derechohabiente del IMSS.

El conocer la asociación existente entre dichos factores y linfoma no Hodgkin en la población adulta joven de nuestro país permitirá sustentar a largo plazo la ampliación de manuales de procedimientos existentes en el área de promoción a la salud destinado a identificar a la población en riesgo con presencia de sobrepeso y obesidad, además de fortalecer los programas integrales de atención en salud orientados al diagnóstico oportuno de enfermedades neoplásicas donde incluyan a linfoma no Hodgkin en la población con alteración en el peso, que funcione en paralelo a los ya existentes para otras enfermedades metabólicas y oncológicas en el instituto.

## 5) Planteamiento del problema

El linfoma no Hodgkin constituye en la actualidad la causa de enfermedad neoplásica maligna más frecuente de tipo hematológico y el décimo a onceavo respecto a todas las causas de cáncer tanto a nivel mundial como en México, mostrando una tendencia temporal creciente en su magnitud en las últimas décadas pasando de 2.5 casos nuevos por 100,000 habitantes en el año 1990 a 4 casos nuevos en el año 2018; además esta enfermedad es una importante causa de carga de la enfermedad causando 6,3 millones de años de vida saludables perdidos para el año 2015, de los cuales, el 95% correspondieron a años perdidos por muerte prematura, correspondiendo al 17.9% de años perdidos secundarias a cáncer en nuestro país provocando un impacto importante en el sistema de salud traducido en los altos costos de atención directa y la atención de las múltiples complicaciones derivadas por la propia enfermedad y por los procedimientos diagnósticos, sin embargo, en la actualidad nuestro país carece de protocolos de atención en materia de salud pública orientados a la prevención primaria que se dirijan a la detección de factores de riesgo potenciales para linfoma no Hodgkin en la población vulnerable, entre ellos, el sobrepeso y la obesidad, los cuales, son un problema de salud pública a nivel nacional y que también han tenido una tendencia en su magnitud de tipo ascendente en México, sobre todo en el grupo etario de 40 años y más, y agregando su potencial efecto cancerígeno, podría estar condicionando un aumento en el riesgo de linfoma no Hodgkin.

Varios estudios en el área clínico-epidemiológica han reportado de forma consistente algunas condiciones nosológicas relacionadas al desarrollo de linfoma no Hodgkin, entre ellos la edad, sexo, la infección por VIH, virus del Epstein Barr, y otros agentes microbiológicos; sin embargo estos mismos estudios han reportado resultados inconsistentes para otros factores de riesgo reportados como el sobrepeso, obesidad, diabetes mellitus, enfermedades por hipersensibilidad tipo 1, infección por VHC, antecedentes farmacológicos, trasplantes, transfusión y, otras

relacionadas al estilo de vida como consumo de tabaco, alcohol y poca actividad física, que en su conjunto podrían condicionar un estado inflamatorio crónico y anti-apoptótico necesario para la proliferación desregulada de linfocitos B y T; inconsistencias explicadas posiblemente a la presencia de sesgos metodológicos, y la no medición de las variables que han mostrado mayor consistencia causal para esta enfermedad neoplásica.

## **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la asociación del sobrepeso/obesidad, y otros factores con el linfoma no Hodgkin en pacientes de 40 años y más, del CMN La Raza, Hospital de Especialidades?

## **6) Hipótesis**

El antecedente de sobrepeso/obesidad, y otros factores incrementará el riesgo de desarrollar linfoma no Hodgkin en pacientes de 40 años y más del CMN La Raza, Hospital de Especialidades.

## **7) Objetivo general**

Determinar la asociación del sobrepeso/obesidad, y otros factores con el linfoma no Hodgkin en pacientes de 40 años y más, del CMN La Raza, Hospital de Especialidades.

### **Objetivos específicos**

- Describir las características de la población (sobrepeso/obesidad y comorbilidades), antecedentes personales patológicos (antecedente de transfusión sanguínea y exposición a solventes) y del estilo de vida (consumo de tabaco, alcohol y poca actividad física) en pacientes de 40 años y más, del CMN La Raza, Hospital de Especialidades.
- Analizar las diferencias existentes con el sobrepeso/obesidad, comorbilidades (diabetes mellitus, infección por VIH y VHC, enfermedades por hipersensibilidad tipo 1), antecedentes personales patológicos (antecedente de transfusión sanguínea y exposición a solventes) y otros factores del estilo de vida (consumo de tabaco, consumo de alcohol, poca actividad física) entre los pacientes con y sin linfoma no Hodgkin de 40 años y más, del CMN La Raza, Hospital de Especialidades.
- Analizar la asociación entre el linfoma no Hodgkin con la presencia de sobrepeso/obesidad, antecedente diagnóstico de DM, VIH, VHC, enfermedades por hipersensibilidad tipo 1, exposición a solventes, antecedente de transfusión sanguínea, consumo de tabaco, consumo de alcohol y actividad física en pacientes de 40 años y más del CMN La Raza, Hospital de Especialidades.
- Analizar la asociación del linfoma no Hodgkin con la presencia de sobrepeso/obesidad, antecedente diagnóstico de DM, VIH, VHC, enfermedades por hipersensibilidad tipo 1, exposición a solventes, antecedente de transfusión sanguínea, consumo de tabaco, consumo de alcohol y actividad física, ajustado por: administración de fármacos hipoglucemiantes, corticosteroides, FARMES, antecedente de trasplante, terapia de reemplazo hormonal y antecedente familiar de linfoma; en pacientes de 40 años y más del CMN La Raza, Hospital de Especialidades.

## 8) Material y método

### **Tipo de estudio:**

Se realizó un estudio observacional de casos y controles pareado por edad (+/- 5 años) y sexo con relación caso-control 1:1.

### **Bases del estudio:**

**Tiempo:** el estudio se realizó de marzo del año 2021 a febrero del año 2022.

**Lugar:** el estudio se realizó en el Centro Médico Nacional Hospital de Especialidades “La Raza” de la Ciudad de México.

**Persona:** el estudio se realizó en hombres y mujeres de 40 años y más de la Ciudad de México con y sin linfoma de Hodgkin.

**Fuentes de información:** pacientes, de ambos sexos hospitalizados o con antecedente de hospitalización en el centro hospitalario de alta especialidad mencionado, además de pacientes del servicio de consulta externa de las especialidades de cirugía maxilofacial y cirugía plástica; así como expediente clínico electrónico (SIOC).

### **Universo de trabajo:**

**Casos:** pacientes de ambos sexos con edad de 40 años y más, hospitalizados o con antecedente de hospitalización en el CMN Hospital de Especialidades “La Raza” servicio de hematología, con diagnóstico de linfoma no Hodgkin en el periodo de enero 2017 a junio 2021.

**Controles:** pacientes del servicio de consulta externa de cirugía maxilofacial y cirugía plástica, de ambos sexos, con edad de 40 años y más, sin antecedente diagnóstico de linfoma no Hodgkin en el CMN Hospital de Especialidades “La Raza”.

### **Criterios de selección (casos):**

#### **Criterios de inclusión**

Pacientes de ambos sexos que tengan una edad en años cumplida al momento del estudio de 40 años o más, y que se encuentren hospitalizados o con antecedente de hospitalización en el servicio de hematología con diagnóstico confirmado de linfoma no Hodgkin en el periodo de enero 2017 a junio 2021.

#### **Criterios de exclusión**

Antecedente diagnóstico de enfermedad mental o psiquiátrica que impidan contestar el cuestionario.

#### **Criterios de eliminación**

Cuestionarios incompletos con datos faltantes relacionados a sobrepeso/obesidad, comorbilidades y estilos de vida.

### **Criterios de selección (controles):**

#### **Criterios de inclusión**

Pacientes del servicio de consulta externa de las especialidades de cirugía maxilofacial y cirugía plástica, de ambos sexos, con edad de 40 años y más, sin antecedente diagnóstico de linfoma no Hodgkin.

#### **Criterios de exclusión**

Antecedente diagnóstico de enfermedad mental o psiquiátrica que impidan contestar el cuestionario.

#### **Criterios de eliminación**

Cuestionarios incompletos con datos faltantes relacionados al sobrepeso/obesidad, comorbilidades y estilos de vida.

## **Muestreo y tamaño de la muestra**

Para probar la hipótesis de que el sobrepeso y obesidad tiene una asociación positiva para el desarrollo de LNH, se realizó un muestro no probabilístico de tipo consecutivo. Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra con la fórmula para estimación de una asociación usando como estadístico la razón de momios mediante diseño de casos y controles pareado<sup>56</sup> propuesta por Schlessman, tomando en cuenta un control por caso, y un nivel de significancia de 0.05. Se aumentó un 10% de posibles pérdidas por cuestionarios incompletos; resultado un tamaño de muestra total de: 102 casos y 102 controles (102 pares.)

Los casos elegibles fueron pacientes del servicio de hematología del CMN La Raza Hospital de Especialidades durante el periodo del 2017 a 2021 con rango de edad a partir de los 40 años con diagnóstico confirmado de LNH de ambos sexos, sin ninguna afección mental o psiquiátrica para completar el cuestionario. De los 200 casos potenciales encontrados, 17 no cumplieron con rango de edad establecido, 7 tuvieron diagnóstico de algún tipo de demencia, de los 176 casos obtenidos, se encontraron 22 cuestionarios con información faltante relacionada al sobrepeso/obesidad, comorbilidades y del estilo de vida, finalmente se incluyeron en el estudio 154 casos.

Los controles fueron pacientes pertenecientes a la consulta externa del servicio de cirugía plástica y maxilofacial del mismo Hospital sin LNH del mismo sexo y con +/- 5 años respecto al caso, de los 220 pacientes controles encontrados, 29 con edad menor a 40 años, 4 tuvieron diagnóstico de algún tipo de demencia, 3 diagnóstico de autismo, de los 180 controles obtenidos, se encontraron 30 con cuestionarios incompletos relacionados a sobrepeso/obesidad, comorbilidades y del estilo de vida, al final incluimos a 154 controles.

$$p = \frac{\Psi}{1 + \Psi} \quad p_1 = \frac{p_0 \Psi}{1 + p_0 (\Psi - 1)} \quad m = \frac{\left[ \frac{Z_\alpha}{2} + Z_\beta \sqrt{p(1-p)} \right]^2}{\left( p - \frac{1}{2} \right)^2} \quad M = \frac{m}{(p_0 q_1 + p_1 q_0)}$$

$\Psi$  (RM esperada) = 1.33 (51)

$P_0$  (frecuencia de exposición entre los controles) = 0.51 (51)

$Z_\alpha$  (0.05) = 1.96

$Z_\beta$  (0.2) = 0.84

Total= 92 pares + 10% pérdidas= 102

## Descripción de las variables

### Variable dependiente

#### Linfoma no Hodgkin

**Definición conceptual:** comprende un grupo de enfermedades relacionadas entre sí que se originan del tejido linfoide y se desarrollan como consecuencia de la expansión clonal de una u otra línea (o sublínea) linfoide (linfocitos B o T y más raro NK); aproximadamente 90% son linfomas de células B y en esta línea celular se encuentran 14 variedades; el otro 10% corresponde a linfoma de células T.1

**Definición operacional:** se obtendrá el diagnóstico mediante el censo nominal de pacientes con dicho diagnóstico de la jefatura de Hematología y corroborado mediante revisión del expediente clínico electrónico (SIOC) en su sección: nota de ingreso, evolución, egreso o historia clínica (casos) del periodo 2017-2021; así mismo se verificará la ausencia del diagnóstico en el SIOC (controles).

**Clasificación según naturaleza:** cualitativa.

**Clasificación según escala de medición:** nominal, dicotómica

**Indicador:** 1 con enfermedad, 2 sin enfermedad.

### Variables independientes

#### Sobrepeso/obesidad

**Definición conceptual:** según la NOM-008-SSA3-2017, para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad se define como la enfermedad caracterizada por el exceso de tejido adiposo en el organismo (57).

**Definición operacional:** se obtendrá mediante interrogatorio directo del peso y la talla mediante adaptación del cuestionario de la ENSANUT 2016 - de historia sobre enfermedades crónicas: adultos de 20 años o más, sección I, modificadas para medir una temporalidad de 10 y 15 años respecto al momento actual, además se verificará en caso de contar con registro en el expediente clínico electrónico (SIOC) mediante la revisión de la nota médica (evolución, ingreso, egreso) más antigua o que cumpla con los periodos de tiempo antes designados; con los valores antes obtenidos se

calculará el IMC mediante la fórmula de Quetelet y se categorizar según los grados establecidos por la OMS para este indicador.

**Clasificación según naturaleza:** cualitativa.

**Clasificación según escala de medición:** ordinal.

**Indicador:** 1 normal, 2 sobrepeso, 3 obesidad.

### **Antecedente del diagnóstico de diabetes mellitus**

**Definición conceptual:** De acuerdo con la NOM-015-SSA2- 2018 para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus es una enfermedad sistémica, crónico- degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o resistencia a la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas (58,59).

**Definición operacional:** se medirá a través del cuestionario dirigido mediante las preguntas del cuestionario de la ENSANUT 2016 - de historia sobre enfermedades crónicas: adultos de 20 años o más y mediante verificación de diagnóstico de diabetes mellitus en la sección nota de ingreso, evolución o egreso del expediente clínico electrónico SIOC.

**Clasificación según naturaleza:** cualitativa.

**Clasificación según escala de medición:** nominal, dicotómica.

**Indicador:** 1 presente, 2 ausente.

### **Antecedente diagnóstico de infección por VIH**

**Definición conceptual:** la infección por VIH es una enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana cuyo blanco principal es el sistema inmune al cual deteriora de forma gradual e irreversible y cuya expresión clínica final es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (60).

**Definición operacional:** se medirá a través del cuestionario dirigido mediante preguntas enfocadas a conocer si se ha realizado el diagnóstico de VIH y/o SIDA por

médico especialista en medicina interna y/o infectología, y se verificará mediante revisión del expediente clínico electrónico (SIOC) en su sección: notas de evolución, egreso, ingreso o historia clínica.

**Clasificación según naturaleza:** cualitativa.

**Clasificación según escala de medición:** nominal, dicotómica.

**Indicador:** 1 presente, 2 ausente.

### **Antecedente diagnóstico de infección por VHC**

**Definición conceptual:** La hepatitis C es una infección viral del hígado ocasionada por un virus RNA, miembro de la familia falviviridae, del género hepacivirus, que se replica preferentemente en los hepatocitos y que, al no ser directamente citopático, se asocia a una infección crónica y persistente (61).

**Definición operacional:** Se medirá a través del cuestionario dirigido mediante preguntas enfocadas a conocer si se ha realizado el diagnóstico de VHC por médico especialista en medicina interna y/o infectología y se verificará mediante revisión del expediente clínico electrónico (SIOC) en su sección: notas de evolución, egreso, ingreso o historia clínica.

**Clasificación según naturaleza:** cualitativa.

**Clasificación según escala de medición:** nominal, dicotómica.

**Indicador:** 1 presente, 2 ausente.

### **Antecedente diagnóstico de dermatitis atópica**

**Definición conceptual:** Es una enfermedad de la piel caracterizada por manifestaciones de inflamación crónica: prurigo intenso, piel seca, eritema y exudado, esta enfermedad se asocia con otras enfermedades atópicas relacionadas a un fenotipo clínico: asma, rinitis alérgica y alergia alimentaria (62).

**Definición operacional:** Se medirá a través del cuestionario dirigido mediante preguntas enfocadas a conocer si padece o padeció dermatitis atópica diagnosticada por médico internista y/o dermatología, y se verificará mediante revisión del expediente clínico electrónico (SIOC) en su sección: notas de evolución, egreso, ingreso o historia clínica.

**Clasificación según naturaleza:** cualitativa.

**Clasificación según escala de medición:** nominal, dicotómica.

**Indicador:** 1 presente, 2 ausente.

#### **Antecedente diagnóstico de rinitis alérgica**

**Definición conceptual:** Es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal mediada por anticuerpos IgE alérgeno-específicos, con participación de las diversas células, citocinas y mediadores, cuyos síntomas principales, desencadenados por la exposición a alérgenos, son la rinorrea, obstrucción nasal, prurito nasal y estornudos en salva, los cuales remiten espontáneamente o con tratamiento (63).

**Definición operacional:** Se medirá a través del cuestionario dirigido mediante preguntas enfocadas a conocer si padece o padeció rinitis alérgica diagnosticada por médico internista y/o alergología u otra especialidad competente en el área, y se verificará mediante revisión del expediente clínico electrónico (SIOC) en su sección: notas de evolución, egreso, ingreso o historia clínica.

**Clasificación según naturaleza:** cualitativa

**Clasificación según escala de medición:** nominal, dicotómica

**Indicador:** 1 presente, 2 ausente.

#### **Antecedente diagnóstico de asma bronquial**

**Definición conceptual:** Enfermedad broncopulmonar inflamatoria crónica frecuente y potencialmente reversible, que se acompaña de hiperreactividad de la vía aérea y provoca en forma recurrente tos, sibilancias, disnea y aumento del trabajo respiratorio, principalmente en la noche o en la madrugada. Estos síntomas se asocian generalmente a una obstrucción extensa, con disminución variable del flujo espiratorio, engrosamiento de la pared de la vía aérea e incremento de la mucosidad (64).

**Definición operacional:** Se medirá a través del cuestionario dirigido mediante preguntas enfocadas a conocer si se ha realizado el diagnóstico de asma bronquial por médico internista y/o neumología, y se verificará mediante revisión del expediente

clínico electrónico (SIOC) en su sección: notas de evolución, egreso, ingreso o historia clínica.

**Clasificación según naturaleza:** cualitativa

**Clasificación según escala de medición:** nominal, dicotómica.

**Indicador:** 1 presente, 2 ausente.

### **Antecedente de transfusión sanguínea.**

**Definición conceptual:** De acuerdo con la GPC de intervenciones de enfermería para la seguridad en el manejo de la terapia transfusional, se define como un procedimiento terapéutico consistente en la administración de sangre, uno o varios de sus componentes sanguíneos a un ser

humanos. (65)

**Definición operacional:** Se medirá a través del cuestionario dirigido mediante la pregunta: ¿alguna vez le han tenido que transfundir sangre por algún motivo, cualquiera que este sea? y se verificará mediante revisión del expediente clínico electrónico (SIOC) en su sección: notas de evolución, egreso, ingreso o historia clínica.

**Clasificación según naturaleza:** cualitativa

**Clasificación según escala de medición:** nominal, dicotómica

**Indicador:** 1 presente, 2 ausente.

### **Exposición a solventes**

**Definición conceptual:** De acuerdo con la NOM-010-STPS- 2014, Agentes químicos contaminantes del ambiente laboral- Reconocimiento, evaluación y control, se define como exposición a aquellas sustancias o mezclas capaces de modificar las condiciones ambientales del centro de trabajo que, por sus propiedades, concentración, nivel y tiempo de exposición o acción, pueden alterar la salud del ser humano. (66)

**Definición operacional:** Se medirá a través del cuestionario dirigido mediante la pregunta: ¿alguna vez en su vida, ha estado expuesto a solventes o sustancias como tolueno, benceno, hidrocarburos o humo de leña/carbón durante un tiempo prolongado? Y ¿Cuánto tiempo en años estuvo expuesto de manera constante o

intermitente a estas sustancias? y se verificará mediante revisión del expediente clínico electrónico (SIOC) en su sección: notas de evolución, egreso, ingreso o historia clínica.

**Clasificación según naturaleza:** cualitativa

**Clasificación según escala de medición:** nominal, dicotómica

**Indicador:** 1 presente, 2 ausente.

### **Consumo de tabaco.**

**Definición conceptual:** De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-028-SSA2-2009 para la prevención, tratamiento y control de las adicciones es aquella forma de consumo de tabaco en la que, bien por su cantidad, su frecuencia y/o por la propia situación del sujeto, se producen consecuencias negativas para el consumidor o su entorno (67).

**Definición operacional:** Se evaluará mediante la integración del cuestionario de la Encuesta Nacional de Adicciones individual 2011 sección tabaco.

**Clasificación según naturaleza:** cualitativa

**Clasificación según escala de medición:** ordinal.

**Indicador:** 1 fumador, 2 exfumador, 3 nunca fumador.

### **Consumo de alcohol**

**Definición conceptual:** De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-028-SSA2-2009, para la prevención, tratamiento y control de las adicciones es aquella forma de consumo de alcohol en la que, bien por su cantidad, su frecuencia y/o por la propia situación del sujeto, se producen consecuencias negativas para el consumidor o su entorno (67).

**Definición operacional:** Se evaluará mediante la integración del cuestionario de la Encuesta Nacional de Adicciones individual 2011 sección alcohol.

**Clasificación según naturaleza:** cualitativa

**Clasificación según escala de medición:** ordinal

**Indicador:** 1 bebedor, 2 exbebedor, 3 nunca bebedor.

## **Actividad física**

**Definición conceptual:** La actividad física se define como los comportamientos que producen cualquier movimiento que contribuye al gasto energético total del ser humano. Incluye el movimiento de todos los músculos grandes, para cualquier propósito, realizados a lo largo del día. Ejercicio es un subgrupo de actividad física total, que consiste en movimientos intencionados y repetitivos con la finalidad de mejorar una dimensión de aptitud cardio-respiratoria medible u otras dimensiones diferentes. El ejercicio normalmente se compone de actividades físicas más estructuradas, a menudo realizadas con una intensidad vigorosa (68).

**Definición operacional:** Se medirá mediante la aplicación del cuestionario de factores de riesgo del “Diet and Health Study del National Cancer Institute of the National Institutes of Health” de Estados Unidos, con la cual, se calcularán las horas por semana y las horas metabólicas equivalentes (MET) por semana utilizando el Compendio de Actividades Físicas. Se utilizarán valores para cada categoría de frecuencia/dosis de participación notificada en actividad semanal: nunca/rara vez 0 horas; a <1 hora por semana 0,5 horas; a 1–3 horas por semana 2 horas; a 4-7 horas por semana 5,5 horas; y >7 horas por semana 8 horas. Posteriormente se asignarán valores MET a cada nivel de actividad: actividades ligeras, 3 MET; y actividades moderadas/vigorosas, 7 MET. Los MET se multiplicarán por las horas de actividad por semana y se sumarán en los niveles de actividad para determinar las horas-MET por semana.

**Clasificación según naturaleza:** cuantitativa.

**Clasificación según escala de medición:** continua de razón.

**Indicador:** Sem / MET

## **Edad**

**Definición conceptual:** Período de tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la fecha actual durante el interrogatorio (69).

**Definición operacional:** Mediante interrogatorio directo basado en el cuestionario de la ENS 2016 CUESTIONARIO DE HOGAR- CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS, SOCIOECONOMICAS, DE LA VIVIENDA Y BIENES DEL HOGAR, sección II.

**Clasificación según naturaleza:** cuantitativa.

**Clasificación según escala de medición:** discreta, razón.

**Indicador:** edad en años.

### **Sexo**

**Definición conceptual:** Conjunto de características biológicas, ideas, representaciones, prácticas y prescripciones sociales que una cultura desarrolla desde la diferencia anatómica entre mujeres y hombres (70).

**Definición operacional:** Mediante interrogatorio directo basado en el cuestionario de la ENSANUT 2016 CUESTIONARIO DE HOGAR- CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS, SOCIOECONOMICAS, DE LA VIVIENDA Y BIENES DEL HOGAR, sección II.

**Clasificación según naturaleza:** cualitativa.

**Clasificación según escala de medición:** nominal, dicotómica.

**Indicador:** 1 hombre, 2 mujer.

### **Antecedente familiar de linfoma**

**Definición conceptual:** Se refiere a la presencia o antecedente diagnóstico de cualquier tipo histológica de linfoma, ya sea dentro de la categoría de linfoma no Hodgkin o linfoma Hodgkin, en algún familiar de primer grado (hijos/padres) o de segundo grado (hermanos/abuelos).

**Definición operacional:** Mediante cuestionario directo mediante las preguntas: ¿algún familiar de 1er grado (padres/hijos) o 2do grado (hermanos y abuelos) ha tenidos cáncer en la sangre o enfermedades de la sangre?, ¿algún médico le dijo a su familiar que tenía problemas en la sangre o le dio el diagnóstico de linfoma?, ¿a algún familiar le han realizado quimioterapia secundaria al diagnóstico de un tipo de linfoma?; corroborado en expediente electrónico SIOC en su sección: notas de evolución, egreso, ingreso o historia clínica.

**Clasificación según naturaleza:** cualitativa.

**Clasificación según escala de medición:** nominal, dicotómica.

**Indicador:** 1 si, 2 no.

### **Antecedente farmacológico hipoglucemiante**

**Definición conceptual:** Se define como el consumo de medicamentos que tiene por farmacocinética el aumento en la secreción o sustitución total de la acción de la insulina o bien bloquean la absorción de glucosa a nivel gastrointestinal, con el fin de mantener un control glucémico adecuado.

**Definición operacional:** Mediante la integración el cuestionario de la ENSANUT 2016 - DE HISTORIA SOBRE ENFERMEDADES CRÓNICAS: ADULTOS DE 20 AÑOS O MÁS.

**Clasificación según naturaleza:** cualitativa.

**Clasificación según escala de medición:** nominal, politómica.

**Indicador:** 1 insulina, 2 hipoglucemiantes, 3 no.

### **Tratamiento con fármacos inmunosupresores**

**Definición conceptual:** Se define como la administración de fármacos con objetivos terapéuticos vía oral o intravenosa que tiene como efecto biológico el regular o suprimir una o varias vías de la inmunidad innata o adaptativa del sistema inmunitario, entre ellos se encuentran los corticoesteroides, FARMES y los agentes biológicos.

**Definición operacional:** Se medirá a través del cuestionario dirigido mediante la pregunta: ¿alguna vez en su vida, se le ha administrado o indicado algún medicamento inmunosupresor como: corticosteroide, dexametasona, prednisona, metilprednisolona, metrotexate, sulfasalazina, leflunamida, azatioprina o ciclofosfamida? Y ¿Cuánto tiempo en años estuvo tomando o administrándose dichos medicamentos?, y se verificará mediante revisión del expediente clínico electrónico (SIOC) en su sección: notas de evolución, egreso, ingreso o historia clínica.

**Clasificación según naturaleza:** cualitativa.

**Clasificación según escala de medición:** nominal, dicotómica.

**Indicador:** 1 si, 2 no.

### **Antecedente de trasplante**

**Definición conceptual:** De acuerdo con GRR para la terapia inmunosupresora en el trasplante renal, se define como la transferencia de un órgano, tejido o celular de una parte del cuerpo a otra, de un individuo a otro y que se integren al nuevo organismo (71).

**Definición operacional:** Se medirá a través del cuestionario dirigido mediante la pregunta: ¿alguna vez en su vida le han realizado algún tipo de trasplante (ejemplos: riñón, ¿medula ósea)? y se verificará mediante revisión del expediente clínico electrónico (SIOC) en su sección: notas de evolución, egreso, ingreso o historia clínica.

**Clasificación según naturaleza:** cualitativa.

**Clasificación según escala de medición:** nominal, dicotómica.

**Indicador:** 1 si, 2 no.

### **Antecedente de terapia hormonal**

**Definición conceptual:** Se refiere a la administración de fármacos, con fines terapéuticos, derivados de la progesterona o compuestos estrogénicos que tiene por objetivo ya sea, la sustitución de la función de estas hormonas por carencia de ellas en un organismo o con fines anticonceptivos.

**Definición operacional:** Se medirá a través del cuestionario dirigido mediante la pregunta: ¿alguna vez en su vida ha consumido o se ha administrado algún tratamiento de tipo hormonal que fueran con fines sustitutivos por la menopausia o con fines anticonceptivos? Y ¿Cuánto tiempo en años tomó o se administró dichos fármacos?; se verificará mediante revisión del expediente clínico electrónico (SIOC) en su sección: notas de evolución, egreso, ingreso o historia clínica y posteriormente se categorizará de acuerdo con el tiempo de exposición en menos de 5 años y de 5 años y más.

**Clasificación según naturaleza:** cualitativa, cuantitativa.

**Clasificación según escala de medición:** nominal, dicotómica. Discreta de razón

**Indicador:** 1 si, 2 no. Tiempo en años.

## **Análisis estadístico**

En el análisis univariado para variables cuantitativas: edad, tiempo de exposición a biomasa, tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus, IMC hace 10 y 15 años, se aplicó prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov y de acuerdo con tipo de distribución se utilizó mediana y percentiles 25 y 75. Para la descripción de las variables cualitativas: sexo, antecedente familiar oncohematológico, antecedente familiar de linfoma no Hodgkin, antecedente familiar de quimioterapia secundaria a linfoma no Hodgkin, consumo hormonal, medicamentos inmunosupresores, transfusiones de sangre, exposición a biomasa, IMC hace 10 y 15 años (normal, sobrepeso, obesidad), actividad física ligera hasta los 40 años, después de los 40 años, actividad física moderada a intensa hasta los 40 años, después de los 40 años, diabetes mellitus, tratamiento diabetes mellitus, años con diabetes mellitus, VIH, VHC, dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma bronquial, consumo de alcohol, tabaco, clasificación de consumo de alcohol, tiempo de consumo de alcohol, clasificación de consumo de tabaco, tiempo de consumo de tabaco, se usaron frecuencias simples y porcentajes.

En el análisis bivariado para realizar comparación entre las variables cualitativas: sexo, antecedente familiar oncohematológico, antecedente familiar de linfoma no Hodgkin, antecedente familiar de quimioterapia secundaria a linfoma no Hodgkin, consumo hormonal, medicamentos inmunosupresores, transfusiones de sangre, exposición a biomasa, IMC hace 10 y 15 años (normal, sobrepeso, obesidad), actividad física ligera hasta los 40 años, después de los 40 años, actividad física moderada a intensa hasta los 40 años, después de los 40 años, diabetes mellitus, tratamiento diabetes mellitus, años con diabetes mellitus, VIH, VHC, dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma bronquial, consumo de alcohol, tabaco, clasificación de consumo de alcohol, tiempo de consumo de alcohol, clasificación de consumo de tabaco, tiempo de consumo de tabaco se realizó la prueba de contraste de hipótesis para las variables cualitativas con prueba de Mc Nemar, considerando un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. La medida de efecto fue

razón de momios pareada (RMp) con intervalos de confianza al 95% y significancia estadística con un valor de  $\alpha \leq 0.05$ .

Para el análisis multivariado se utilizó la regresión logística condicional para obtener razón de momios ajustada (RMa). Finalmente se incorporaron a los modelos las variables con significancia estadística y con plausibilidad biológica (IMC hace 15 años, exposición a biomasa, < 1500 mets/semana actividad física ligera hasta los 40 años, antecedente familiar oncohematológico, consumo de alcohol y tabaco).

## Plan general de trabajo

1. Se solicitó la participación en esta investigación al CMN H. de especialidades “La Raza”, mediante la presentación escrita del mismo mediante un resumen técnico al director médico, y al médico coordinador de investigación y educación en salud.
2. Después de la autorización del protocolo por la unidad médica participante, se presentó al Comité Local de Investigación y Ética en salud donde se asignó número de folio.
3. Una vez obtenida la autorización por el comité de investigación se solicitó a la jefatura del servicio de hematología el censo nominal pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin del año 2017 a 2021, y el censo nominal de pacientes de los servicios de cirugía maxilofacial y cirugía plástica de consulta externa a las jefaturas correspondientes; sobre estos listados se realizó un filtrado por edad (para seleccionar la población de 40 años y más) y por fecha de diagnóstico (en el caso de LNH), seleccionando a los pacientes que tengan un diagnóstico confirmado por patología, y que tengan una edad +/- 5 años y mismo sexo en los controles respecto a los casos.
4. Una vez obtenidos los sujetos del estudio el investigador asociado (Dr. Mauricio Portilla Aguilar) realizó la invitación a los mismos mediante llamada telefónica, explicándose los objetivos, justificación y procedimientos del estudio.
5. Se le brindó explicación a cada participante acerca del formato de consentimiento informado en su cita médica, el cual se entregó en su cita médica.
6. Posteriormente, se procedió a la aplicación del instrumento de medición tipo cuestionario dirigida vía telefónica a los casos, solicitando datos personales, características antropométricas como peso y talla; preguntas dirigidas relacionadas a estilos de vida y presencia de otras enfermedades metabólicas, infecciosas y antecedentes personales patológicos.

7. Al término de la encuesta del caso, se procedió a aplicar el instrumento de medición al participante control el mismo día.

8. Posterior al término del instrumento de medición se realizó a la validación de las variables relacionadas al peso, talla, comorbilidades, infecciosas y antecedentes personales patológicos en expediente electrónico.

9. Se revisaron los cuestionarios aplicados para descartar datos faltantes, se codificaron e introdujeron en el programa Excel versión 2010 para la construcción de la base de datos, la cual, posteriormente fue procesada por el programa SPSS v23 para realizar el análisis estadístico, presentando los resultados en forma de tablas de datos descriptivos y tablas analíticas de riesgo.

10. Con los resultados encontrados se hizo la discusión crítica de los mismos con los resultados encontrados en la bibliografía y se divulgaron en la unidad hospitalaria.

## **Instrumentos utilizados**

Se aplicó un instrumento de recolección de datos mediante interrogatorio dirigido vía telefónica, que incluye reactivos para la ficha de identificación (nombre, número de seguridad social, teléfono de familiar, edad, fecha de nacimiento y sexo), las cuales, están basadas en el Cuestionario de la ENSANUT 2016 - de hogar-características demográficas, socioeconómicas, de la vivienda y bienes del hogar, sección II.

Para antecedentes personales y familiares patológicos y otros antecedentes farmacológicos se utilizaron preguntas dirigidas, respecto a la presencia en familiares de primer grado (padre/hijos) o segundo grado (hermanos/abuelos) con linfoma, antecedente personal de infección por VIH, VHC, enfermedades atópicas como dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma; antecedente de transfusión, trasplante y exposición a solventes. Para los antecedentes farmacológicos de inmunosupresores y terapia hormonal se construyeron preguntas usando como base las preguntas ocupadas para antecedente diagnóstico de diabetes mellitus y tratamiento hipoglucemiante del Cuestionario de la ENSANUT 2016 - de historia sobre enfermedades crónicas: adultos de 20 años o más, sección III.

Para sobrepeso y obesidad se utilizaron las preguntas del Cuestionario de la ENSANUT 2016 - de historia sobre enfermedades crónicas: adultos de 20 años o más, sección I, modificadas para tiempo de auto-reporte de 10 y 15 años retrospectivamente.

El consumo de alcohol se midió mediante el instrumento de la Encuesta Nacional de Adicciones individual 2011, sección: consumo de alcohol; y tabaco mediante Encuesta Nacional de Adicciones individual 2011, sección: consumo de tabaco y Global Adult Tobacco Survey – GATS/STEPS 2011, sección 3. Para actividad física se utilizó el cuestionario de seguimiento del estudio de salud y alimentación del National Institutes Of Health And AARP del 2004. **(Anexo 1)**

## 9) Consideraciones éticas

Esta investigación se realizó de acuerdo a los principios de bioética a nivel internacional y nacional: de acuerdo con el Acuerdo de Helsinki 2013 promulgado por la Asociación Médica Mundial, esta investigación se apegará según lo descrito en los artículos 3, 6, 7, 8, 9, 10, 12 respecto al apartado de principios bioéticos básicos en una investigación en salud; esta investigación se apegó, respecto a la misma declaración citada a los artículos 13, 14 y 15 respecto a la investigación biomédica no terapéutica que implique a personas; esta investigación se apegó, respecto a la misma declaración citada a los artículos 16, 17 y 18 respecto al apartado de riesgos, costos y beneficios; al artículo 22 respecto al apartado de requisitos científicos y protocolos de investigación; al artículo 23 respecto a comités de investigación; al artículo 24 del apartado de confidencialidad y privacidad; en los artículos 25, 26 y 31 respecto al consentimiento informado; a los artículos 35 y 36 del apartado de inscripción y publicación de la investigación y publicación de resultados.

Con base a la legislación de la ley general de salud promulgada el 7 de febrero de 1984, con última reforma publicada en el DOF el 16 de diciembre del año 2018; esta investigación se apegará a lo dictaminado en los artículos 96, 98, 100 del título quinto, capítulo único concerniente a la investigación en salud que estipula: "I.- Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica", "II.- Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo", "III.- Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación". Así como a sus reformas subsecuentes que establecen: "IV.- Se deberá contar con el consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles

consecuencias positivas o negativas para su salud”, “V.- Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.”, “VI. - El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, discapacidad, muerte del sujeto en quien se realice la investigación”, “VII.- Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda”.

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud, en el artículo 17, en su fracción II, este estudio fue considerado dentro de la clasificación de riesgo como: **“sin riesgo”**

Además de cumplir con lo referido en los apartados del 24 al 31 respecto a la confidencialidad y al consentimiento informado. Se entregó consentimiento informado donde se redactó de manera simple y concisa los objetivos y justificación del protocolo que aseguran la no inferencia en la voluntariedad de participación o negativa de la misma y sin modificación al tratamiento requerido en cada caso individual por participación en este protocolo. **(Anexo 2)**

En todo momento de la investigación se respetó la confidencialidad de participantes dicha información se conservó en registro aparte por el investigador principal bajo archivo cifrado, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información con datos sensibles.

## **Aspectos de bioseguridad**

Declaro al Comité de Bioseguridad para la Investigación, que el protocolo de investigación con título: Linfoma no Hodgkin y su asociación con sobrepeso, obesidad, y otros factores en pacientes de 40 años y más, del CMN La Raza, Hospital de Especialidades, ya que no se utilizará material biológico infecto-contagioso; cepas patógenas de bacterias o parásitos; virus de cualquier tipo; material radiactivo de cualquier tipo; animales y/o células y/o vegetales genéticamente modificados; sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas; es decir cualquier residuo clasificado como CRETIB-RPBI, además de cualquier otro material que ponga en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud, o los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, o que afecte al medio ambiente en su disposición.

Asimismo, declaro que, en este protocolo de investigación, no se llevarán a cabo procedimientos de trasplante de células, tejidos u órganos, o de terapia celular, ni se utilizarán animales de laboratorio, de granja o de vida silvestre.

Este proyecto se encuentra autorizado por el Comité Local de Investigación en Salud 3501 del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza con número de registro: **R-2021-3501-069**.

## **10) Recursos humanos, físicos y financieros**

### **Recursos humanos**

Para la realización de este estudio se necesitaron los siguientes recursos humanos:

- Investigador principal: Dr. Ángeles Garay Ulises, Jefatura de la división de Epidemiología del Hospital de Especialidades La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”.
- Investigador asociado: Dr. Mauricio Portilla Aguilar. Residente de tercer año del curso de especialización en Epidemiología; se encargó de aplicación del instrumento de recolección, almacenamiento, análisis e interpretación de los datos resultantes.

### **Recursos materiales y físicos**

Para la realización de este estudio se necesitaron los siguientes recursos físicos:

- Expediente clínico electrónico (SIOC)
- Instrumentos de recolección de datos
- Plumas de tinta negra
- Sistemas informáticos de análisis y recolección: Excel, SPSS
- Impresora
- Hojas de papel bond blancas
- Computadora
- Formato de consentimiento informado
- Teléfono con línea activa

Para la realización de este estudio de investigación los recursos financieros y el costo total que se generó con la aplicación de dicho protocolo estuvieron a cargo del investigador asociado.

## 11) Resultados

Se entrevistaron vía telefónica a 308 pacientes, 154 casos y 154 controles.

El número de hombres fue mayor que las mujeres, obteniendo un total de 94 casos y controles, para las mujeres fueron 60 casos y controles. Respecto a la edad para los casos tuvo una mediana de 50 años (P25 47 – P75 59.2) y para los controles una mediana de 55 años (P25 45.7 – P75 60) (Tabla 1.1).

En cuanto a los antecedentes personales se interrogó acerca de antecedente familiar oncohematológico para los casos se obtuvo un 62.3 %, antecedente familiar de linfoma no hodgkin 59.4%, antecedente familiar de quimioterapia secundario a linfoma no hodgkin 60%, consumo de tratamiento hormonal anticonceptivo 57.1%, consumo de medicamentos inmunosupresores 52.2%, transfusiones de sangre 68.3%, exposición a biomasa 75%, el tiempo de exposición a biomasa obtuvo una mediana de 5 años (P25 3.0 – P75 10); para los controles el antecedente familiar oncohematológico se presentó en el 37.7%, antecedente familiar de linfoma no hodgkin 40.6%, antecedente familiar de quimioterapia secundario a linfoma no hodgkin 40%, consumo de tratamiento hormonal anticonceptivo 42.9%, consumo de medicamentos inmunosupresores 47.8%, transfusiones de sangre 31.7%, exposición a biomasa 25%, tiempo de exposición a biomasa con una mediana de 6 años (P25 2.0 – P75 6.0) (Tabla 1.1).

Respecto a características antropométricas, para los casos el IMC hace 10 años obtuvo una mediana de 27.5 kg/m<sup>2</sup> (P25 26.2 – P75 29.4), proporción de sobrepeso con 54.9%, obesidad 72.5%, IMC hace 15 años con una mediana de 27.5 kg/m<sup>2</sup> (P25 26.2 – P75 29.8) proporción de sobrepeso 57.8%, obesidad 75.5%; para los controles IMC hace 10 años una mediana de 26.1 kg/m<sup>2</sup> (P25 24.4 - P75 27.7), obteniendo un 45.1% en sobrepeso, 27.5% en obesidad, IMC hace 15 años mediana de 25.6 kg/m<sup>2</sup> (P25 24.2 - P75 27.7) , con una proporción de sobrepeso del 42.2% y obesidad 24.5%. En cuanto a la actividad física, esta se clasificó de acuerdo a los mets por semana que realizaba el participante a lo largo de diferentes etapas de la vida, dividiendo a la actividad física en ligera y

moderada intensa, existió una mayor proporción para aquellos que realizaron < 1500 mets/semana de actividades físicas ligeras hasta los 40 años 96.5%, para los que realizaron > 1500 mets/semana de actividad física ligera 39.4%, actividad física ligera después de los 40 años < 1000 mets/semana 56.7%, aquellos que realizaron > 1000 mets/semana de actividad física ligera 23.8%, actividad física moderada a intensa hasta los 40 años < 600 mets/semana 57.9%, actividad física moderada a intensa > 600 mets/semana 43.5%, actividad física moderada intensa después de los 40 años < 400 mets/semana 49.8%, y aquellos que realizaron > 400 mets/semana 55.6%; para los controles que realizaron < 1500 mets/semana de actividad física ligera hasta los 40 años se obtuvo una proporción de 3.5%, > 1500 mets/semana actividad física ligera 60.4%, < 1000 mets/semana actividad física ligera después de los 40 años 43.3%, > 1000 mets/semana actividad física ligera 76.2%, < 600 mets/semana de actividad física moderada intensa hasta los 40 años 42.1%, > 600 mets/semana actividad física moderada intensa 56.5%, < 400 mets/semana actividad física moderada intensa después de los 40 años 50.2%, > 400 mets/semana actividad física moderada intensa 44.4% (Tabla 1.2).

Acerca de las comorbilidades y características del estilo de vida, para los casos se encontró una mayor proporción de diabetes mellitus del 58.1%, en cuanto al tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus se obtuvo una mediana de 15 años (P25 10.0 – P75 18.5), tratamiento con hipoglucemiantes 57.8%, insulina 60.9%, > 10 años con diabetes mellitus 72.5%, VIH con el 75%, tratamiento con antirretrovirales el 73%, VHC con 54.5%, dermatitis atópica 50%, rinitis alérgica 66.7%, asma bronquial 64.9%. Respecto al consumo de alcohol, el 65.9% consumió alcohol alguna vez en su vida, 63.5% son bebedores actuales, 67.5% > 25 años de consumo de alcohol. En cuanto a tabaco el 78.4% consumió tabaco alguna vez en su vida, 84.9% fumador actual, 94.1% > 25 años de consumo de tabaco. Para los controles se obtuvo una proporción de 41.9% para diabetes mellitus, tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus una mediana de 8 años (P25 5 – P75 15), tratamiento con hipoglucemiantes 42.2%, > 10 años con diabetes mellitus 27.5 %, VIH con el 25%, tratamiento con antirretrovirales 27%, VHC con

45.5%, dermatitis atópica 50%, rinitis alérgica 33.3%, asma bronquial 35.1%, el 34.1% consumió alcohol alguna vez en su vida, 36.5% bebedor actual, 32.5% > 25 años de consumo de alcohol, 21.6% consumió tabaco alguna vez en su vida, 5.1% fumador actual, 5.9% > 25 años de consumo de tabaco y 46.3% < 25 años de consumo de tabaco (Tabla 1.3).

En el análisis bivariado se agruparon las variables de acuerdo con los antecedentes personales, características antropométricas (IMC hace 10 y 15 años), actividad física ligera y moderada intensa (mets por semana), comorbilidades y factores del estilo de vida.

Al realizar el análisis bivariado de las variables de antecedentes personales con la asociación de riesgo para linfoma no Hodgkin, se encontró una razón de momios pareada (RMp) 5 (IC95% 2.22 - 11.25)  $p = <0.001$  para el antecedente familiar oncohematológico, 7 (IC95% 1.59 - 30.80)  $p = 0.01$  antecedente familiar de linfoma no Hodgkin, 7.5 (IC95% 1.71 - 32.79)  $p = 0.007$  antecedente familiar de quimioterapia secundario a linfoma no Hodgkin, 1.5 (IC95% 0.61 - 3.67)  $p = 0.374$  consumo de tratamiento hormonal anticonceptivo, 2 (IC95% 0.50 - 7.99)  $p = 0.327$  consumo de medicamentos inmunosupresores. Para el antecedente de transfusiones sanguíneas se obtuvo una RMp 3 (IC95% 1.78 - 5.04)  $p = <0.001$ , y para la exposición a biomasa 57 (IC95% 7.89 - 70.06)  $p = <0.001$  (Tabla 2.1).

En el análisis de riesgo para las variables de características antropométricas se obtuvo una RMp: 5 (IC95% 2.23 - 9.97)  $p = <0.001$  para IMC hace 10 años con sobrepeso, 6.6 (IC95% 3.14 - 17.81)  $p = <0.001$  para IMC hace 10 años con obesidad, 7.2 (IC95% 3.30 - 17.21)  $p = <0.001$  para IMC hace 15 años con sobrepeso, 12 (IC95% 4.16 - 28.10)  $p = <0.001$  para IMC hace 15 años con obesidad (Tabla 2.2).

Respecto a la variable de actividad física se asoció una RMp: 54 (IC95% 7.47 - 66.15)  $p = <0.001$  para aquellos que realizaron  $< 1500$  mets por semana de actividad física ligera hasta los 40 años, 12 (IC95% 3.69 - 38.96)  $p = <0.001$  para los que realizaron  $< 1000$  mets por semana de actividad física ligera después de los 40 años, 2.3 (IC95% 1.29 - 4.05)  $p = 0.004$  para los que realizaron  $< 600$  mets por semana de actividad física moderada intensa hasta los 40 años, y 0.8 (IC95% 0.21 - 2.97)  $p = 0.739$  para aquellos que realizaron  $< 400$  mets por semana de actividad física moderada intensa (Tabla 2.2).

Para el análisis de riesgo de las variables de comorbilidades se asoció una RMp: 2.35 (IC95% 1.26 - 4.40)  $p = 0.007$  para diabetes mellitus, 7 (IC95% 1.59 - 30.80)  $p = 0.01$  para el tiempo de evolución  $> 10$  años de diabetes mellitus, 1 (IC95% 0.43 - 2.30)  $p = 1$  para dermatitis atópica, 2.5 (IC95% 1.20 - 5.20)  $p = 0.014$  para rinitis alérgica, 12 (IC95% 1.56 - 92.28)  $p = 0.02$  para asma bronquial (Tabla 2.3).

Acerca del análisis de riesgo para las variables del estilo de vida se obtuvo una RMp: 16 (IC 95% 4.62 - 24.63)  $p = <0.001$  para aquellos que consumieron alguna vez en su vida alcohol, 7.6 (IC 95% 3.72 - 24.57)  $p = <0.001$  los exfumadores en comparación con los no fumadores, 2.5 (IC95% 0.48 - 12.88)  $p = 0.273$  los que consumieron alcohol  $> 25$  años; 5.8 (IC95% 3.24 - 10.52)  $p = <0.001$  para los que consumieron alguna vez en su vida tabaco, 4.7 (IC95% 2.12 - 8.57)  $p = <0.001$  a los exfumadores en comparación con los no fumadores, 11 (IC95% 3.64 - 19.61)  $p = <0.001$  al fumador actual en comparación con los no fumadores (Tabla 2.3).

En función de las variables que resultaron estadísticamente significativas y con plausibilidad biológica, se construyeron diversos modelajes para realizar el análisis multivariado, que permitiera explicar dicho fenómeno.

En el modelo 1, se ajustó por IMC hace 10 años (sobrepeso/obesidad), actividad física ligera < 1500 mets por semana hasta los 40 años. Se obtuvieron las siguientes RMa: 6 (IC95% 1.08 – 35.99)  $p= 0.04$  para sobrepeso hace 15 años, 12.65 (IC95% 2.62 – 68.02)  $p=0.002$  para obesidad hace 15 años, 36.80 (IC95% 3.06 – 102.01)  $p=0.004$  para exposición a biomasa, 55.33 (IC95% 3.64 – 130.06)  $p= 0.004$  para actividad física ligera < 1500 mets/semana hasta los 40 años, 12.64 (IC95% 1.52 – 82.23)  $p= 0.019$  para antecedente familiar oncohematológico (Tabla 3).

En el modelo 2, se ajustó por IMC hace 10 años (sobrepeso/obesidad), antecedente familiar oncohematológico, clasificación de consumo de alcohol (ex bebedor, bebedor actual), clasificación de consumo de tabaco (fumador, ex fumador, nunca fumador). Se obtuvieron las siguientes RMa: 10.96 (IC95% 2.72 – 44.14)  $p= 0.001$  para sobrepeso hace 15 años, 13.79 (IC95% 2.62 – 68.02)  $p= 0.002$  para obesidad hace 15 años, 6.04 (IC95% 2.70 – 13.52)  $p= <0.001$  para consumo de tabaco, 11.27 (IC95% 2.82 – 34.05)  $p= 0.001$  para consumo de alcohol (Tabla 3).

## 12) Discusión

Diversos factores se han identificado a lo largo del tiempo como riesgo para desarrollar enfermedades oncohematológicas, en especial el linfoma no Hodgkin. Dichos factores incluyen el sobrepeso/obesidad, comorbilidades, antecedentes personales patológicos, y del estilo de vida (alcohol, tabaco y poca actividad física). En este estudio de casos y controles pareado se presentó un análisis de riesgo entre estos factores y el LNH en derechohabientes IMSS, realizado en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido de marzo de 2021 a febrero del 2022 en la Ciudad de México región norte, donde encontramos que tanto el sobrepeso como la obesidad se asocian con mayor riesgo para presentar linfoma no Hodgkin, así como tener diabetes, exposición a biomasa, transfusión sanguínea, antecedentes familiares, en cuanto a factores del estilo de vida ; consumo de alcohol, tabaco, y poca actividad física.

Es importante mencionar que de acuerdo con la ENSANUT 2018, la cual corresponde a las cifras más actuales en la población adulta de hombres y mujeres de México reportó el 39.1% para el sobrepeso y el 36.1% a la obesidad. El sobrepeso y la obesidad constituyen uno de los problemas de salud pública más importantes en nuestro país, a lo largo del tiempo se ha observado una tendencia al incremento en la prevalencia de estos trastornos.

En nuestro estudio las tablas descriptivas existieron ligeramente mayor proporción en casos con sobrepeso que controles, mientras que la obesidad tuvo una diferencia considerable en cuanto a la proporción respecto a los controles. En el análisis crudo se obtuvieron RMp: 5 (IC95% 2.23 – 9.97)  $p = <0.001$  para el sobrepeso, 6.6 (IC95% 3.14 – 17.81)  $p = <0.001$  para obesidad hace 10 años, 7.2 (IC95% 3.30 – 17.21)  $p = <0.001$  para el sobrepeso, 12 (IC95% 4.16 – 28.10)  $p = <0.001$  para la obesidad hace 15 años. Así mismo, en el análisis multivariado modelo 1; 6.24 (IC95% 1.08 – 35.99)  $p = 0.04$  sobrepeso, 12.65 (IC95% 1.83 – 44.03)  $p = 0.010$  obesidad hace 15 años, modelo 2 10.96 (IC95% 2.72 – 44.14)  $p = 0.001$  sobrepeso, 13.79 (IC95% 2.62 – 68.02)  $p = 0.002$  obesidad hace 15 años.

Lim U, y cols. realizaron un estudio de seguimiento cuyo objetivo fue el de investigar la asociación entre los factores de riesgo del estilo de vida y alteraciones del peso con LNH. En los resultados no se encontró asociación en los grados de sobrepeso, obesidad grado 1, solamente para la obesidad grado 2. Una de las principales limitaciones de este estudio es, la falta de ajuste por variables tales como el antecedente familiar oncohematológico, así como sesgo de información no diferencial, aparte que solamente el 60% de medición del IMC con la suficiente temporalidad para incluir a los periodos de inducción y de latencia (48). Cabe recalcar que en nuestro estudio tomó en cuenta periodo de inducción y de latencia para el IMC y el ajuste por variables relevantes como antecedentes familiares.

Larsson S, y cols., mediante un meta-análisis examinaron la asociación entre sobrepeso y obesidad, medida por el IMC y linfoma no Hodgkin. Los resultados de esta investigación encontraron asociación entre el sobrepeso y la obesidad con el riesgo a LNH (49).

Es relevante mencionar que este meta-análisis cuenta con alta heterogeneidad metodológica y falta de ajustes por factores de riesgo ya conocidos para LNH, pese a estas limitaciones se encontraron resultados con significancia estadística.

Cerhan J. y cols., realizaron un estudio de casos y controles pareado por edad y sexo, el objetivo fue evaluar la asociación de las medidas antropométricas incluyendo el sobrepeso y obesidad, ingesta calórica, actividad física y afecciones médicas relacionadas con riesgo de LNH en general. Los resultados de dicho estudio no alcanzaron la significancia estadística e incluso hubo RM con valores protectores sobrepeso: 0.95 (IC95% 0.77 – 1.17). obesidad grado I: 0.89 (IC95% 0.69 – 1.15). obesidad grado II-III: 1.11 (IC95% 0.82 – 1.52). Este estudio presentó varias limitaciones dentro de las más importantes a mencionar, sesgo de información no diferencial, sesgo de deseabilidad social, y existió un error al realizar el análisis estadístico mediante una regresión logística no condicional (38).

Mientras que Bertrand K. y cols., 2013 con un estudio de cohorte su objetivo fue el

evaluar la asociación del IMC a lo largo de las etapas de la vida niñez, adolescencia y adultez joven con el riesgo para presentar LNH. Se encontró una mayor proporción de mujeres con IMC de sobrepeso, sin embargo, para la obesidad existió una proporción parecida tanto para participantes del sexo masculino como del femenino. La asociación más fuerte fue para el sobrepeso y obesidad en adultos jóvenes hombres RR: 1.28 (IC95% 1.04 – 1.58) Y 1.56 (IC95% 0.90 – 2.69), las demás etapas de la vida no se encontraron asociación y en ciertos casos con valores protectores. La mayoría de los participantes incluidos en este estudio fue población de raza caucásica, por lo que los resultados obtenidos no se pueden generalizar a otras razas o etnias, también existieron variables que no fueron medidas y que son factores de riesgo conocidos para el LNH entre ellos se encuentran la dieta, presencia de enfermedades infecciosas y antecedentes familiares de LNH o alguna neoplasia hematológica (50).

Patel A. y cols., realizaron un meta-análisis centrado en examinar las asociaciones entre el peso corporal, y riesgo de LNH. Se logró asociar con mayor fuerza aquellos participantes con un IMC > de 40kg/m<sup>2</sup>, sin embargo, participantes con IMC en sobrepeso tuvieron una asociación menor. Dentro de las limitaciones del presente estudio fueron que las mediciones en diversos estudios para el IMC basal no abarcan los periodos de inducción y de latencia contemplados para esta enfermedad neoplásica (54).

En la mayoría de los estudios mencionados con anterioridad destinan una mayor importancia a una variable, incluso muchos no miden factores de riesgo que están descritos en literatura internacional, quedándose en su mayoría con resultados crudos y no ajustados. En nuestro estudio se toma en cuenta gran cantidad de variables descritas en la literatura médica, estas variables en su medición contemplan los periodos de inducción y de latencia, demostrando el riesgo para el LNH.

Acorde a la Guía de Práctica Clínica para diagnóstico y tratamiento de linfoma no Hodgkin en el año 2003 en nuestro país constituyó la tercera causa de cáncer en hombres, en mujeres el linfoma fue la sexta causa de cáncer, observando una tendencia al aumento en la frecuencia de esta enfermedad oncohematológica a lo largo del tiempo, la incidencia de linfoma no Hodgkin ocurre en la etapa productiva de los individuos con un 90% entre los 40 y 60 años (1). Así mismo en la guía para el diagnóstico y tratamiento de LNH del Instituto Nacional para la Salud de Reino Unido reportó en el año 2012 una mayor incidencia de linfoma para hombres que para mujeres, también observando un incremento en los grupos etarios a partir de los 45 años (2). En nuestro estudio de 308 participantes, los resultados correspondientes al análisis descriptivo nos indican que existió un número mayor de participantes del sexo masculino que participantes del sexo femenino con un total de 188 y 120 respectivamente, por lo tanto, es consistente con la literatura nacional e internacional mencionada previamente.

La edad de presentación del linfoma de nuestros participantes para los casos se encontró con una mediana de 50 años, iniciando a elevarse desde los 47 años, lo cual es consistente con la literatura en México que describe una incidencia máxima en este grupo etario (1).

En México, Cruz-Contreras D y cols. 2015, reportó un promedio de presentación del linfoma en el grupo etario de 50 – 59 años, por lo cual es comparable con lo encontrado en nuestro estudio (9).

Acorde con Linet M, y cols., la edad en casos de LNH obtuvo una mediana de 58 años, fue un metaanálisis de estudios casos y controles de Europa, Estados Unidos de América (EUA) y Australia (27).

Mientras que, en EUA Chang E, y cols. 2010, reportaron una mayor proporción de casos en el grupo etario 40 – 49 años, encontrando un incremento de casos desde el grupo etario 30 – 39 años (34).

En general, en nuestro país y en el mundo existen reportes abarcando cada vez edades más tempranas teniendo una afectación al grupo de 30 – 39 y 40 – 49

años (1, 34), así como el incremento en la frecuencia de la incidencia del LNH esto se explica a por la alta prevalencia sobre todo en México de factores del estilo de vida de riesgo tales como sobrepeso y obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol y tabaco.

En cuanto a los antecedentes familiares en nuestros resultados se observó el antecedente familiar oncohematológico y antecedente familiar de LNH en mayor proporción en casos que los controles, también se obtuvieron razones de momios pareadas (RMp) con significancia estadística, lo cual es consistente a lo reportado por Linet M, y cols, con una razón de momios (RM) 1.48 (IC95% 1.25 – 1.75)  $p = < 0.001$ , 1.99 (IC95% 1.55 – 2.54)  $< 0.001$  respectivamente (27).

Nørgaard M, y cols., realizaron un estudio de cohorte en Dinamarca en donde no encontró asociación de uso de terapia hormonal y riesgo a presentar LNH con un riesgo relativo crudo (RR) 1.06 (IC95% 0.76 – 1.44), riesgo relativo ajustado (RRa) 0.99 (0.71 – 1.39) (37), Cerhan J, y cols., también con un estudio de cohorte obtuvo un RR 1.1 (IC 95% 0.8 – 1.4) para las ex usuarias de terapia hormonal y 1.4 (IC95% 0.9 – 2.0) para las usuarias de terapia hormonal (38). En nuestro estudio la mayor proporción de casos del sexo femenino utilizó terapia hormonal y el análisis de riesgo los resultados mostraron una RMp de riesgo, sin embargo, no se obtuvo significancia estadística.

Sin embargo, Kane EV, y cols. en el año 2013, reportaron resultados protectores para las usuarias de terapia hormonal RM sumada de 0.79 (IC 95% 0.69–0.90), sobre todo cuando se inició a la edad de los 50 años (72). Una de las limitaciones principales de este estudio es que incluyeron solamente a mujeres postmenopáusicas, por lo tanto, no se pueden generalizar estos resultados. Los mecanismos por los cuales la terapia hormonal pudiera ser protectora no se conocen, pero podría involucrar a las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral, motivo por el cual es relevante continuar esta línea de investigación para poder determinar el riesgo o la protección que esto confiere dependiendo de la etapa de vida de la mujer.

Respecto a las transfusiones sanguíneas Castillo JJ, y cols., realizó un meta-análisis en el año 2010 y al igual que en nuestros resultados se obtuvieron valores

con significancia estadística 1.2 (IC95% 1.07-1.35)  $p= 0.01$  (25). Una de las explicaciones acerca de esta variable para el riesgo de LNH es que las transfusiones generan una desregulación inmunológica, ya que este evento se encuentra asociado a reacciones hemolíticas y enfermedad injerto contra huésped, por lo tanto, esta inmunomodulación ocasionada por la transfusión sanguínea está probablemente relacionado a la supresión de células T y natural killer las cuales están implicadas en el control de la proliferación celular, dicho proceso genera el riesgo a malignidad.

Para el consumo de medicamentos inmunosupresores en nuestro estudio el análisis descriptivo mostró una mayor proporción en casos, sin embargo, esta cantidad fue baja respecto al total de la muestra, en el análisis de riesgo se mostraron valores de riesgo, sin embargo, no fue consistente con resultados de estudios previos ya que no alcanzó significancia estadística. Clarke CA y cols., y Jiang Y y cols., realizaron estudios de seguimiento que resultaron con riesgo estadísticamente significativo, ambos con un gran tamaño de muestra en donde se incluyó solamente pacientes trasplantados con uso de terapia inmunosupresora por largos periodos de tiempo acorde a los protocolos de trasplante. La ingesta de medicamentos inmunosupresores conlleva a una disfunción inmunológica crónica similar a la de los pacientes con VIH en descontrol ocasionando un riesgo elevado para este tipo de neoplasias hematológicas (23, 24).

Respecto a la exposición de biomasa en nuestro estudio existió mayor proporción de exposición en los casos, en el análisis bivariado y ajustado (modelo 1) se obtuvieron valores de riesgo significativos los cuales son consistentes a lo reportado por Linet M, y cols. 2014 (27). Debido a la exposición a estas sustancias se asoció a una traslocación t (14;18) implicada en la génesis de esta enfermedad oncohematológica.

La actividad física es una de las variables que representan un reto para su correcta medición, ya que en esta investigación se aborda a lo largo de las diferentes etapas de la vida de los participantes, existen diversos estudios con resultados no concordantes a lo largo del tiempo.

Lim U. y cols., en el estudio que realizaron investigaron la asociación de factores de riesgo entre ellos la actividad física. Para aquellos que realizaron 1 a 2 veces por semana se encontró un RR 1 (IC95% 0.85- 1.17), 3 a 4 veces por semana 1.07 (IC95% 0.90 – 1.26), ningún resultado fue significativo. Una de las grandes limitaciones para la medición de la actividad física fue que se evaluó la frecuencia y solo se preguntó durante el último año, no se ajustó por variables de riesgo (48).

Kabat G. y cols., analizaron la relación del LNH con la actividad física en mujeres, en este estudio, aunque se midieron por mets/semana no se encontró ningún resultado para riesgo en los participantes con menos mets/semana o protector en aquellos que realizaron más actividad a la semana. El presente estudio solamente midió la actividad física en el área recreacional, no por patrón de actividad, motivo por el cual los mets por semana mostraron ser muy bajos para ser un acumulado semanal (52).

Cerhan J, y cols., encontró resultados la actividad física se asoció inversamente con el riesgo de todos los LNH combinados (OR: 0.75, 0.71, 0.55, 0.68; p-tendencia = 0,04 para METS por semana de 30 a 270, 271 a 675, 676 a 1080 y más de 1080) (38).

Para nuestro estudio la actividad física ligera hasta los 40 años < 1500 mets por semana RMp 54 (IC95% 7.47 – 66.15)  $p < 0.001$ , actividad física ligera después de los 40 años < 1000 mets por semana RMp 12 (IC95% 3.69 – 38.96)  $p < 0.001$ , actividad física moderada intensa hasta los 40 años < 600 mets por semana RMp 2.3 (IC95% 1.29 – 4.05)  $p = 0.004$ , representó un riesgo para el LNH, sedentarismo. En el análisis multivariado modelo 1, la actividad física ligera hasta los 40 años < 1500 mets/semana obtuvo valores con significancia estadística.

La mayoría de los estudios mencionados previamente miden a la actividad física mediante la frecuencia u horas por semana, unos cuantos realizan la conversión de mets por semana, es importante recordar que nuevas directrices y lineamientos para la actividad física recomiendan mayor cantidad de mets por semana a lo ya establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), resultados observados en el presente estudio indican que conforme el individuo avanza en los distintos grupos etario disminuye la actividad física , sobre todo a partir de los 40 años.

En cuanto a la diabetes mellitus Wang Y y cols., realizaron un meta-análisis su objetivo fue el determinar la asociación entre la diabetes mellitus y el riesgo para LNH. Se mostró una asociación positiva para la diabetes obteniendo un RR 1.20 (IC95% 1.12 - 1.30, I<sup>2</sup> = 84,7%) (39). Los hallazgos de nuestro estudio son consistentes debido a que los resultados se asociaron con riesgo a LNH con una RMp 2.35 (IC95% 1.26 – 4.40) p= 0.007. Literatura previa nos indica que la interacción que tiene al inicio de la enfermedad la hiperinsulinemia lo cual apoya a la hipótesis del llamado “cáncer de insulina”.

Respecto a las alergias (rinitis, dermatitis, asma) Melbye M y cols., en su estudio de seguimiento donde su objetivo principal fue determinar la asociación entre las alergias y atopias con el LNH. Se encontró una disminución del riesgo para presentar LNH, sin embargo, este hallazgo se encontró en pacientes que en un periodo corto se les diagnosticó LNH, por lo que esta asociación de no riesgo se relacionó fuertemente debido a que el desarrollo del LNH conlleva a una supresión del sistema inmunológico ante los alérgenos. (73)

Los resultados en nuestro estudio acerca de las variables mencionadas en el párrafo anterior fueron de riesgo para rinitis alérgica y asma, mientras que, la dermatitis atópica no alcanzó significancia estadística. Dentro de las explicaciones acerca de estos hallazgos es que no hubo una homogeneidad en la muestra recolectada para dichos padecimientos, existiendo una mayor proporción de rinitis y asma para los casos, al momento los mecanismos inmunológicos mediante los cuales se podría explicar la influencia en el LNH aún permanecen con poca claridad.

El consumo de tabaco y alcohol ha sido controversial a lo largo del tiempo, ya que en diversos estudios se ha encontrado resultados inconsistentes.

Besson H. y cols., realizaron un estudio de casos y controles su objetivo fue analizar la asociación entre el consumo de tabaco y alcohol con el riesgo de LNH. No se encontró asociación para el tabaquismo, sin embargo, el consumo de alcohol en hombres demostró un efecto protector. A diferencia de los resultados de nuestro estudio el consumo de tabaco alguna vez en la vida se asoció con riesgo estadísticamente significativo consistente con lo reportado por Sergeantanis T, y cols., así como el consumo de alcohol encontrado por Chang E, y cols., donde se demostró un riesgo principalmente para LNH de células B, respecto al tiempo de consumo de alcohol los valores reportados no fueron estadísticamente significativos. En nuestro análisis ajustado por antecedente familiar oncohematológico, IMC hace 10 años, clasificación de consumo de alcohol y tabaco (modelo 2) el consumo de alcohol y tabaco obtuvo valores de riesgo. Como podemos ver en la mayoría de los estudios no toman en cuenta variables reconocidas como riesgo para LNH, también existen errores en el análisis estadístico ya que Besson H. y cols. realizaron el análisis estadístico como un estudio no pareado. Es de relevancia mencionar que los distintos patrones de consumo de alcohol determinan el efecto protector o de riesgo para la génesis del LNH, se ha establecido que el consumo en exceso de alcohol ocasiona eventos de inmunosupresión haciendo al huésped más susceptible a infecciones implicadas en el desarrollo de linfoma, por otro lado, el consumo ligero o moderado podría atenuar los efectos de citocinas proinflamatorias que promueven la aparición del LNH (32, 33, 34).

En la investigación realizada se encuentran distintos sesgos, encontramos: de información no diferencial del sobrepeso y obesidad, también para las variables de consumo de alcohol, tabaco y la realización de actividad física a lo largo de la vida.

Dentro de los sesgos no diferenciales podemos encontrar que en nuestro estudio se pudiera haberse manifestado el sesgo de deseabilidad social, sobre todo para aquellas variables del estilo de vida.

Dentro de las limitaciones del estudio tenemos que a pesar de incrementar el tamaño de muestra existieron variables donde no se pudo recolectar la suficiente información para poder determinar valores de riesgo o protección. Es importante mencionar que la forma de medición para todos los participantes del sobrepeso y obesidad a lo largo de la vida fue mediante el autoreporte, ya que en las plataformas del instituto no se cuentan con registros para obtener los datos de acuerdo con el tiempo de inducción que necesitábamos, por lo tanto, los valores obtenidos pudieran haber caído en una sobreestimación o subestimación, el valor de la ecuación para determinar el IMC mayormente afectado fue el peso. La dieta no se tomó en cuenta para este estudio, el cual es otro factor que a lo largo del tiempo ha demostrado influencia para la presencia de una diversa gama de enfermedades oncohematológicas.

También contamos con distintas fortalezas: una de ellas es el tipo de diseño de estudio casos y controles pareado por edad y sexo, ya que con esta metodología empleada se aumenta la eficiencia, y se disminuye la confusión por estas variables debido a que los estilos de vida van cambiando a lo largo de estas. La variable dependiente cuenta con validez, ya que el diagnóstico fue obtenido mediante histopatología, así como la seguridad de que los controles se encontraban libres de la enfermedad al momento de la recolección de los datos ya que eran pacientes de la consulta externa de cirugía plástica y maxilofacial del mismo hospital, además se realizó el análisis de variables del estilo de vida, como son: alcohol, tabaco y actividad física a lo largo de la vida, la última tomando en cuenta los patrones diarios y realizando la conversión a mets por semana, así como el tomar en cuenta los periodos de inducción tanto para estas y para las principales.

### 13) Conclusiones

En el presente estudio de investigación se presenta un análisis de pacientes con sobrepeso/obesidad y otros factores como comorbilidades, del estilo de vida con LNH.

En nuestros resultados, el IMC de sobrepeso/obesidad hace 10 y 15 años fue en mayor proporción para los casos, aunque el sobrepeso en los dos periodos la diferencia fue ligera. El tener un IMC corporal en sobrepeso/obesidad aumentó significativamente el riesgo para desarrollar LNH, en el ajuste para el modelo 1 la RMp 6.24 y 12.65, para el modelo 2 la RMp 10.96 y 13.79 para el IMC hace 15 años, a pesar de que los datos generados después de este análisis apuntan a un riesgo se deben de tomar con cautela por lo descrito en la sección previa.

Dentro de los antecedentes personales el tener familiar primera línea con antecedente oncohematológico, antecedente de linfoma no Hodgkin confiere un riesgo para presentar la enfermedad. Así como la exposición a biomasa, factor ya conocido como riesgo.

La población del sexo masculino de casos fue la encontrada en mayor proporción, así como la exposición a biomasa y transfusión sanguínea. El tener una exposición a biomasa al igual que transfusiones sanguíneas conlleva a un riesgo para presentar el LNH.

Comorbilidades como la diabetes mellitus se encontró riesgo estadísticamente significativo para el desarrollo de LNH, concordante con literatura previamente descrita.

Respecto a la actividad física, realizar < 1500 mets por semana de actividad física ligera hasta los 40 años, < 1000 mets por semana después de los 40 años, < 600 mets por semana de actividad física moderada intensa se asoció con riesgo para desarrollar LNH, sin embargo, en el modelo 1 ajustado por IMC hace 15 años y clasificación de consumo de alcohol no se obtuvieron resultados significativos.

El consumo de alcohol y de tabaco presentó riesgo significativo, en el análisis multivariado el modelo 2 tanto los consumidores de alcohol como tabaco obtuvieron valores con riesgo alcanzando significancia estadística. Existió mayor proporción de alcohol y tabaco en los casos.

Acorde a los resultados mostrados en el presente estudio es necesario reforzar los programas preventivos para lograr modificar estilos de vida nocivos, como son: consumo de alcohol y de tabaco, la inactividad física con énfasis en etapas tempranas de la vida para que en un futuro continúe la práctica de esta actividad; a pesar de que son factores ya estudiados nos percatamos que este tipo de conductas persisten en la población de la Ciudad de México, siendo factores de riesgo para LNH y para diversas enfermedades crónicas no transmisibles; por lo que las estrategias implementadas hoy en día, no ha sido lo suficiente para poder modificar estos factores.

Además, es de suma importancia que dentro de los programas preventivos se siga reforzando el chequeo médico periódico, llevando un control de las medidas antropométricas las cuales representan un riesgo importante para el LNH y demás enfermedades.

A nivel del instituto, estos resultados pueden dirigirse hacia recomendaciones por parte del médico de primer nivel con el objetivo de que se influya de manera directa en cambios de su estilo de vida.

Es importante priorizar las acciones preventivas hacia la población, ya que la variable principal del estudio es sobrepeso y obesidad; la cual puede modificarse o erradicarse implementando programas de medicina preventiva integral que eduquen a la población sobre una correcta nutrición y actividad física, aunado al no consumo de sustancias nocivas para la salud (alcohol y tabaco), de esta manera nuestro país no se vería tan afectado por esta neoplasia que golpea a la población productiva y que conforme el pasar de los años se va presentando cada vez en población más joven.

Relevante continuar con futuros estudios sobre esta asociación con el seguimiento de pacientes y mejores mediciones para esclarecerla.

## 14) Referencias bibliográficas

1. Guía de práctica clínica de evidencias y recomendaciones-IMSS-174-09: linfomas no Hodgkin en el adulto. México: Secretaria de Salud; 2009 [Consulta04/10/2020].[http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/174\\_GPC\\_LINFOMA\\_NO\\_HODGKIN/Imss\\_174ER.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/174_GPC_LINFOMA_NO_HODGKIN/Imss_174ER.pdf)
2. National Institute for Health and Care Excellence. Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management. NICE guideline: methods, evidence and recommendations. 2016.
3. National Comprehensive Cancer Network. Guidelines for diagnosis and management of non-Hodgkin lymphoma. 2014; 2: 1-124.
4. Organización Mundial de la Salud. Global cancer observatory. 2018; consulta05/10/2020].  
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-factsheets.pdf>
5. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2020. [consulta: 05/10/2020].  
<https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/about/key-statistics.html#references>
6. Miranda-Filho A, Piñeros M, Znaor A, Marcos-Gragera R, Steliarova-Foucher E, Bray F. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control*. 2019; 30(5): 489-499.
7. Farmanfarma Kk, Kiasara Kh, Hassanipour S, Salehiniya H. non-hodgkin's lymphoma in the world: an epidemiological review. *WCRJ*. 2020; 7: e1520.
8. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. Seattle: IHME, University of Washington; 2018. [consulta: 12/10/2020]. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.
9. Cruz-Contreras D, Reyes-Pérez E, Limón-Flores A, Mendoza-García A, Gutiérrez-Quiróz C, Pérez-Corro M. Frecuencia y variedades de linfomas en un hospital de concentración público mexicano de tercer nivel. *Rev Hematol Mex* 2015; 16: 9-16.

10. Organización Mundial de la Salud. Global cancer observatory. 2018; consulta 12/10/2020]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
11. Ron-Guerrero C, Ron-Magaña A, Medina-Palacios C, López-Flores F. Epidemiología de los linfomas del Centro Estatal de Cancerología de Nayarit. *Rev Hematol Mex.* 2015; 16:109-114
12. Candelaria M. Advances in the diagnosis and control of lymphomas. *Salud Pública Mex.* 2016; 58: 296-301.
13. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017; 3(4): 524-548.
14. Dehghani M, Haddadi S, Vojdani R. Signs, Symptoms and Complications of Non-Hodgkin's Lymphoma According to Grade and Stage in South Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16(8): 3551-7.
15. Young R, Howser D, Anderson T, Fisher R, Jaffe E, Devit V. Central Nervous System Complications of Non-Hodgkin's Lymphoma The Potential Role for Prophylactic Therapy. *American Journal of Medicine.* 1999; 66: 435 – 443.
16. Keefer K, Bender R, Liao J, Sivik J, Van de Louw A. Characteristics of pulmonary complications in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing chemotherapy and impact on survival. *Ann Hematol.* 2018; 97(12): 2373-2380.
17. Foster T, Miller JD, Boye ME, Russell MW. Economic burden of follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Pharmacoeconomics.* 2009; 27(8): 657-79.
18. Kutikova L, Bowman L, Chang S, Long SR, Arning M, Crown WH. Medical costs associated with non-Hodgkin's lymphoma in the United States during the first two years of treatment. *Leuk Lymphoma.* 2006; 47(8): 1535-44.

19. Curan linfoma, mieloma, leucemia y esclerosis múltiple en Unidad de Trasplante de Células Troncales de La Raza (/prensa/archivo/201911/463). Disponible en: [www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201911/463](http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201911/463).
20. Chiu BC, Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res.* 2015; 165: 1-25.
21. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370(9581): 59-67.
22. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al. HIV/AIDS Cancer Match Study. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS.* 2006; 20(12): 1645-54.
23. Clarke CA, Morton LM, Lynch C, Pfeiffer RM, Hall EC, Gibson TM, et al. Risk of lymphoma subtypes after solid organ transplantation in the United States. *Br J Cancer.* 2013; 109(1): 280-8.
24. Jiang Y, Villeneuve PJ, Wielgosz A, Schaubel DE, Fenton SS, Mao Y. The incidence of cancer in a population-based cohort of Canadian heart transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010; 10(3): 637-45.
25. Castillo JJ, Dalia S, Pascual SK. Association between red blood cell transfusions and development of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Blood.* 2010; 116(16): 2897-907.
26. Chow EJ, Holly EA. Blood transfusions as a risk factor for non-Hodgkin's lymphoma in the San Francisco Bay Area: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 2002; 155(8): 725-31.
27. Linet MS, Vajdic CM, Morton LM, de Roos AJ, Skibola CF, Boffetta P, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014; 2014(48): 26-40.
28. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders, and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood.* 2008; 111(8):4029-38.

29. Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma-- a review. *Acta Oncol.* 2006; 45(3): 258-71.
30. Rollison DE, Engels EA, Halsey NA, Shah KV, Viscidi RP, Helzlsouer KJ. Prediagnostic circulating antibodies to JC and BK human polyomaviruses and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(3): 543-50.
31. Engels EA, Chatterjee N, Cerhan JR, Davis S, Cozen W, Severson RK, et al. Hepatitis C virus infection and non-Hodgkin lymphoma: results of the NCI-SEER multi-center case-control study. *Int J Cancer.* 2004; 111(1): 76-80.
32. Besson H, Brennan P, Becker N, Nieters A, De Sanjosé S, Font R, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking and non-Hodgkin's lymphoma: A European multicenter case-control study (EpiLymph). *Int J Cancer.* 2006; 119(4): 901-8.
33. Sergentanis TN, Kanavidis P, Michelakos T, Petridou ET. Cigarette smoking and risk of lymphoma in adults: a comprehensive meta-analysis on Hodgkin and non-Hodgkin disease. *Eur J Cancer Prev.* 2013; 22(2): 131-50.
34. Chang ET, Clarke CA, Canchola AJ, Lu Y, Wang SS, Ursin G, et al. Alcohol consumption over time and risk of lymphoid malignancies in the California Teachers Study cohort. *Am J Epidemiol.* 2010; 172(12): 1373-83.
35. Boyle T, Gallagher RP, Gascoyne RD, Connors JM, Le ND, Spinelli JJ. Lifetime physical activity and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; 24(5): 873-7.
36. Cerhan JR, Bernstein L, Severson RK, Davis S, Colt JS, Blair A, Hartge P. Anthropometrics, physical activity, related medical conditions, and the risk of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control.* 2005; 16(10): 1203-14.
37. Nørgaard M, Poulsen AH, Pedersen L, Gregersen H, Friis S, Ewertz M, et al. Use of postmenopausal hormone replacement therapy and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a Danish population-based cohort study. *Br J Cancer.* 2006; 94(9): 1339-41.

38. Cerhan JR, Vachon CM, Habermann TM, Ansell SM, Witzig TE, Kurtin PJ, et al. Hormone replacement therapy and risk of non-hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11(11): 1466-71.
39. Wang Y, Liu X, Yan P, Bi Y, Liu Y, Zhang ZJ. Association between type 1 and type 2 diabetes and risk of non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Metab.* 2020; 46(1): 8-19.
40. Yang WS, Li HL, Xu HL, Yang G, Gao YT, Zheng W, et al. Type 2 diabetes and the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a report from two population-based cohort studies in China. *Eur J Cancer Prev.* 2016; 25(2): 149-54.
41. Tseng CH. Metformin is associated with a lower risk of non-Hodgkin lymphoma in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2019; 45(5): 458-464.
42. Ye X, Zhang G, Righolt C, Johnston JB, Banerji V, Gibson SB, et al. Metformin Is Not Associated with Incidence Risk of Non-Hodgkin Lymphomas among Diabetic Patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018; 27(5): 610-612.
43. Skibola CF. Obesity, diet and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16(3): 392-5.
44. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity, and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem.* 2008; 114(1): 71-83.
45. Hosgood HD, Gunter MJ, Murphy N, Rohan TE, Strickler HD. The Relation of Obesity-Related Hormonal and Cytokine Levels with Multiple Myeloma and Non-Hodgkin Lymphoma. *Front Oncol.* 2018; 8: 103.
46. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016: resultados nacionales [en línea]. México: INSP; 2017 [consulta: 15/10/2020]. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensa2016/informes.php>
47. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018: resultados nacionales [en línea]. México: INSP; 2019 [consulta:

15/10/2020).

Disponible

en:

<https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensa2000/informes.php>

48. Lim U, Morton LM, Subar AF, Baris D, Stolzenberg-Solomon R, Leitzmann M, Kipnis V, Mouw T, Carroll L, Schatzkin A, Hartge P. Alcohol, smoking, and body size in relation to incident Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma risk. *Am J Epidemiol.* 2007; 166(6): 697-708.
49. Larsson SC, Wolk A. Obesity, and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2007; 121(7): 1564-70.
50. Bertrand KA, Giovannucci E, Zhang SM, Laden F, Rosner B, Birmann BM. A prospective analysis of body size during childhood, adolescence, and adulthood and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Prev Res (Phila).* 2013; 6(8): 864-73.
51. Kane E, Skibola CF, Bracci PM, Cerhan JR, Costas L, Smedby KE, et al. Non-Hodgkin Lymphoma, Body Mass Index, and Cytokine Polymorphisms: A Pooled Analysis from the InterLymph Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; 24(7): 1061-70.
52. Kabat GC, Kim MY, Jean-Wactawski-Wende, Bea JW, Edlefsen KL, Adams-Campbell LL, et al. Anthropometric factors, physical activity, and risk of non-Hodgkin's lymphoma in the Women's Health Initiative. *Cancer Epidemiol.* 2012; 36(1): 52-9.
53. Willett EV, Morton LM, Hartge P, Becker N, Bernstein L, Boffetta P, et al. Non-Hodgkin lymphoma and obesity: a pooled analysis from the InterLymph Consortium. *Int J Cancer.* 2008; 122(9): 2062-70.
54. Patel AV, Diver WR, Teras LR, Birmann BM, Gapstur SM. Body mass index, height and risk of lymphoid neoplasms in a large United States cohort. *Leuk Lymphoma.* 2013; 54(6): 1221-7.
55. Chiu BC, Soni L, Gapstur SM, Fought AJ, Evens AM, Weisenburger DD. Obesity and risk of non-Hodgkin lymphoma (United States). *Cancer Causes Control.* 2007; 18(6): 677-85.
56. Schlesselman JJ. *Case Control Studies: Designs. Conduct. Analysis.* 1ª Ed. Oxford University Press. 1982; 160-2

57. Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2017 [en línea]. Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad. Diario Oficial de la Federación. 18 mayo 2018 [consulta 21/10/2020]. Disponible en: [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5523105&fecha=18/05/2018](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5523105&fecha=18/05/2018)
58. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-015-SSA2-2018 [en línea]. Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus. Diario Oficial de la Federación. 3 de mayo 2018 [consulta 15/05/2019]. Disponible en: [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5521405&fecha=03/05/2018](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5521405&fecha=03/05/2018)
59. American Diabetes Association. Diabetes Care 2019. USA: American Diabetes Association; 42 (Supplement 1): S4-S6.
60. Guía de práctica clínica de evidencias y recomendaciones-IMSS-067-08: diagnóstico y referencia oportuna del paciente con infección por el VIH en el primer nivel de atención; 2009 [Consulta 21/10/2020]. [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/067\\_GP\\_C\\_InfeccionVIH/SSA\\_067\\_08\\_GRR.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/067_GP_C_InfeccionVIH/SSA_067_08_GRR.pdf)
61. Guía de práctica clínica de evidencias y recomendaciones-IMSS-336-10: diagnóstico y tratamiento de hepatitis C; 2009 [Consulta 21/10/2020]. [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/336\\_IMSS\\_10\\_Hepatitis\\_Cronica\\_C/EyR\\_IMSS\\_336\\_10.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/336_IMSS_10_Hepatitis_Cronica_C/EyR_IMSS_336_10.pdf)
62. Guía de práctica clínica de evidencias y recomendaciones-IMSS-706-14: diagnóstico y manejo de la dermatitis atópica; 2014 [Consulta 22/10/2020]. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS-706-14-TxDermatitissatopica/706GER.pdf>
63. Guía de práctica clínica de evidencias y recomendaciones-IMSS-041-08: diagnóstico y manejo de rinitis alérgica; 2009 [Consulta 22/10/2020]. [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/041\\_GP\\_C\\_RinitisAlergica/IMSS\\_041\\_08\\_EyR.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/041_GP_C_RinitisAlergica/IMSS_041_08_EyR.pdf)
64. Guía de práctica clínica de evidencias y recomendaciones-IMSS-806-17: diagnóstico, tratamiento y prevención de la exacerbación de asma en

- adultos; 2017 [Consulta 22/10/2020]. <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-806-17/ER.pdf>
65. Guía de práctica clínica de evidencias y recomendaciones-IMSS-754-15; Intervenciones de enfermería para la seguridad en el manejo de la TERAPIA TRANSFUSIONAL:2015[Consulta 22/10/2020]. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS-754-15-Intervenciones/754GER.pdf>
66. Norma Oficial Mexicana NOM-010-STPS-2014 [en línea], Agentes químicos contaminantes del ambiente laboral-Reconocimiento, evaluación y control. Diario Oficial de la Federación. 28 abril 2014 [consulta 23/10/2020].
67. Norma Oficial Mexicana NOM-028-SSA2-1999 [en línea]. Para la prevención, tratamiento y control de las adicciones. Diario Oficial de la Federación. 21 junio 1999. [consulta 23/10/2020]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/028ssa29.html>
68. Chávez-Vega R, Zamarreño-Hernández J. Ejercicio y actividad físicos en el abordaje terapéutico de la obesidad y el sedentarismo. Revista cubana de Medicina Física y Rehabilitación 2016; 8(2): 215-230.
69. Brundtland H. Men Ageing and Health Achieving health across the life span. WHO; Genève: 1999.
70. Lamas M. Diferencias de sexo, género y diferencia sexual. Cuicuilco. 2018; 7 (18): 3-28.
71. Guía de práctica clínica de evidencias y recomendaciones-IMSS-112-08: terapia inmunosupresora en el trasplante renal; 2009 [Consulta 22/10/2020]. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS-112-08-Intervenciones/112GER.pdf>
72. Kane EV, Bernstein L, Bracci PM, Cerhan JR, Costas L, Dal Maso L, et al. Postmenopausal hormone therapy and non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of InterLymph case-control studies. Ann Oncol. 2013 Feb;24(2):433-441.
73. Melbye M, Smedby KE, Lehtinen T, Rostgaard K, Glimelius B, Munksgaard L, et al. Atopy and risk of non-Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2007 Jan17;99(2):158-66.

## 15) Anexos

### Dictamen de aprobación por el Comité Local de Investigación en Salud.

26/8/2021 SIRELCIS

 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

 COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3501.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 047  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 033 2017121

FECHA Jueves, 26 de agosto de 2021

**Dr. ULISES ANGELES GARAY**

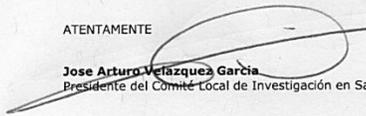
**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Linfoma no Hodgkin y su relación con sobrepeso, obesidad y otros factores en pacientes del CMN La Raza, Hospital de Especialidades.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
R-2021-3501-069

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
**Jose Arturo Velázquez García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3501

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

<https://sirelcis.imss.gob.mx/s2/scleis/protocolos/dictamen/34129> 1/1

## Cronograma de actividades

Linfoma no Hodgkin y su asociación con sobrepeso, obesidad, y otros factores en pacientes de 40 años y más, del CMN La Raza, Hospital de Especialidades.																															
ACTIVIDAD		Segundo semestre						Primer semestre						Segundo semestre						Primer semestre											
		2020												2021												2022					
		7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6						
Elaboración del protocolo	P				■	■	■																								
	R				■	■	■																								
Registro del protocolo	P							■	■																						
	R							■	■																						
Aplicación de encuestas	P																														
	R													■	■	■	■	■													
Elaboración de bases de datos	P												■	■																	
	R																		■												
Captura de información	P														■	■															
	R																		■												
Análisis estadístico	P																														
	R																		■												
Presentación de resultados	P																														
	R																			■	■										

P: programado



R: realizado



## Anexo 2.- Carta de consentimiento informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	Linfoma no Hodgkin y su asociación con sobrepeso, obesidad, y otros factores en pacientes de 40 años y más, del CMN La Raza, Hospital de Especialidades.
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica.
Lugar y fecha:	Ciudad de México, de marzo de 2021 a diciembre 2021.
Número de registro:	<b>R-2021-3501-069</b>
Justificación y objetivo del estudio:	El linfoma no Hodgkin es una enfermedad hematológica o de la sangre que ha presentado un aumento en sus casos a lo largo de las últimas décadas en nuestro país, siendo una importante causa de gastos en atención médica y muerte prematura secundaria a su detección tardía y las complicaciones que puede desarrollar, a su vez, en nuestro país otra enfermedad que es altamente frecuente es el sobrepeso y la obesidad, principalmente en la población adulta joven, y que también ha mostrado una tendencia de aumento a lo largo del tiempo, por ello, el objetivo de este estudio es analizar si el sobrepeso y la obesidad, junto otras enfermedades como la diabetes o azúcar alta en la sangre, infecciones y el consumo de tabaco y alcohol se relacionan con la presencia de linfoma no Hodgkin en la población adulta joven, que comprende a la población de 40 años y más.
Procedimientos:	Si usted acepta participar en el estudio se le pedirá a usted y a algún familiar de primera grado (padres, hijos) o de segundo grado (hermanos o abuelos) que usted elija, responda un cuestionario de tipo dirigido vía telefónica en el que preguntaremos datos personales, antecedentes personales patológicos como si lo han transfundido o ha estado expuesto a algunas sustancias, antecedente de diabetes o azúcar alta, infección por VIH o virus de la hepatitis C, enfermedades alérgicas como rinitis, dermatitis o asma; antecedentes familiares cualquier tipo de linfoma y consumo de sustancias (alcohol, tabaco) así como la actividad física que realiza. Posterior a este cuestionario se hará la revisión de su expediente electrónico donde se obtendrá información relacionada a su peso, talla, diagnóstico de las enfermedades antes mencionadas. Este cuestionario se hará de forma individual, personal y directa por el médico residente de tercer año de epidemiología: Mauricio Portilla Aguilar, adscrito a la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica del IMSS.
Posibles riesgos y molestias:	Solo las derivadas del tiempo invertido en la aplicación del cuestionario, aproximadamente de 20 a 30 minutos, y debido a que se trata de un cuestionario telefónico y verificación en el expediente clínico electrónico del hospital de todas las variables que así lo requieran, este estudio no conlleva la aplicación de procedimientos que impliquen algún tipo de riesgo a su salud e integridad de cada participante.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	La información obtenida de este estudio no tendrá un beneficio directo en usted como participante o a su familiar, sin embargo, con los resultados obtenidos, el instituto podrá tener mayor conocimiento de si el linfoma no Hodgkin está relacionado con las alteraciones en el peso y con las otras enfermedades antes mencionadas y el consumo de alcohol y tabaco, lo que podrá sustentar nuevas políticas en salud dirigidas a la creación de estrategias de prevención y diagnóstico oportuno del linfoma no Hodgkin en pacientes que en un futuro se encuentren en riesgo.
Información sobre resultados y alternativas de	La información obtenida de este estudio es con el objetivo de generar información relacionada a la asociación

tratamiento: del linfoma no Hodgkin con el sobrepeso/obesidad, la cual, actualmente a nivel institucional y nacional se desconoce, y con ello ser el marco de referencia para políticas en salud, por lo que, si usted requiriese la información obtenida del mismo, podrá otorgarse sin ningún problema bajo la ley de transparencia de la información; considerándose la no accesibilidad a la información personal de cada participante.

Participación o retiro: Usted puede retirarse del estudio cuando lo decida, su negativa a participar no repercutirá en ninguna forma en la atención médica brindada por el IMSS, se le seguirán ofreciendo los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS.

Privacidad y confidencialidad: La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarlo (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial, además se le asignará un número de folio para identificar sus datos y este número será usado en lugar de su nombre en las bases de datos creada para su posterior análisis, cabe mencionar que la información de dicha base de datos solo estará disponible para su consulta por los investigadores responsables de este estudio y por los participantes del mismo pero de manera individual.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): No aplica.

Beneficios al término del estudio: No aplica.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dr. Ulises CMN H. de especialidades La Raza. Matrícula:11480181 Teléfono:5530199851  
Correo electrónico:ulises.angeles@imss.gob.mx

Colaboradores: Mauricio Aguilar Forúla. Médico residente de tercer año de la especialidad de Epidemiología.  
Matrícula:97374544 . Teléfono: 229 952 1233. Correo electrónico: mpaguilar89@gmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comiteeticainv.imss@gmail.com](mailto:comiteeticainv.imss@gmail.com)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

**Clave: 2810-009-013**

## Anexo1.- Instrumento de recolección de datos

**Instituto Mexicano Del Seguro Social**  
**Coordinación de Vigilancia Epidemiológica**  
**Curso de Especialización en Epidemiología**  
**Protocolo de Investigación**

---

### Instrumento de recolección

**Folio de cuestionario:** \_\_\_\_\_

**Fecha de aplicación:** \_\_\_\_\_

**Tipo de paciente:** \_\_\_\_\_ (1.-caso 2.-control)

#### 1. Ficha de identificación

**Nombre:** \_\_\_\_\_ **NSS:**  
\_\_\_\_\_

**Edad:** \_\_\_\_\_ años. **Fecha de nacimiento:** \_\_\_\_\_ **Sexo:** \_\_\_\_\_ (1.- hombre  
2.-mujer)

#### 2.-Sobrepeso y obesidad

2.1 ¿Sabe cuál era su talla o estatura hace 10 años o cuando usted tenía alrededor de “(restar la edad actual del paciente – 10 años)”## años? Talla (m): \_\_\_\_\_

2.2 ¿Sabe cuál era su peso hace 10 años o cuando usted tenía alrededor de “(restar la edad actual del paciente – 10 años)”## años? Peso (Kg): \_\_\_\_\_

**IMC calculado:** \_\_\_\_\_

2.3 ¿Sabe cuál era su talla o estatura hace 15 años o cuando usted tenía alrededor de “(restar la edad actual del paciente – 15 años)”## años? Talla (m):\_\_\_\_\_

2.4 ¿Sabe cuál era su peso hace 15 años o cuando usted tenía alrededor de “(restar la edad actual del paciente – 15 años)”## años? Peso (Kg):\_\_\_\_\_

2.5 IMC calculado: \_\_\_\_\_

### **Verificación SIOC**

2.6 Talla reportada en nota médica o registro hace 10 años:\_\_\_\_\_m

2.7 Peso reportado en nota médica o registro hace 10 años:\_\_\_\_\_kg

2.8 IMC calculado o reportado en nota médica o registro de 10 años: \_\_\_\_\_

2.9 Talla reportada en nota médica o registro hace 15 años:\_\_\_\_\_m

2.10 Peso reportado en nota médica o registro hace 15 años:\_\_\_\_\_kg

2.11 IMC calculado o reportado en nota médica o registro de 15 años: \_\_\_\_\_

### **3.- Antecedentes personales y familiares patológicos**

3.1 ¿Algún médico le ha dicho que tiene diabetes o azúcar alta en la sangre?

Si\_\_\_no\_\_\_ **Verificación SIOC:\_\_\_\_\_ (1.- Si 2.- No)**

3.2 ¿Hace cuánto tiempo le dijo su médico por primera vez que tenía diabetes o la azúcar alta en la sangre? Años\_\_\_\_\_

3.3 ¿Actualmente toma pastillas o le aplican insulina para controlar su diabetes?

Sí, Solo Insulina\_\_\_Sí, solo pastillas\_\_\_Sí, Ambas\_\_\_Ninguno\_\_\_

3.4 ¿Me puede mencionar las medicinas que usted ha estado tomando para controlar su diabetes?

Medicamento1\_\_\_\_\_medicamento2\_\_\_\_\_medicamento3\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_Medicamento 4\_\_\_\_\_medicamento 5\_\_\_\_\_

3.6 ¿Algún médico le ha dicho que tiene VIH/SIDA?

Si\_\_\_no\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_(1.- Si 2.- No)

3.7 ¿Actualmente toma medicamentos antiretrovirales para tratar el VIH/SIDA?

Si\_\_\_no\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_(1.- Si 2.- No)

3.8 ¿Hace cuánto tiempo le dijo su médico por primera vez que tenía VIH/SIDA?

Años\_\_\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_

3.9 ¿Algún médico le ha dicho que tiene infección por virus de la hepatitis C?

Si\_\_\_no\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_(1.- Si 2.- No)

3.10 ¿Hace cuánto tiempo le dijo su médico por primera vez que tenía infección por VHC? Años\_\_\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_

3.11 ¿Algún médico o dermatólogo le ha dicho o le hizo el diagnóstico en el pasado de dermatitis atópica?

Si\_\_\_no\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_(1.- Si 2.- No)

3.12 ¿Algún médico le ha dicho o le dijo en el pasado que usted padecía rinitis alérgica?

Si\_\_\_no\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_(1.- Si 2.- No)

3.13 ¿Algún médico le ha dicho o le dijo en el pasado que usted padecía asma bronquial?

Si\_\_\_no\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_(1.- Si 2.- No)

3.14 ¿Hace cuánto tiempo le dijo su médico por primera vez que tenía asma bronquial? Años\_\_\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_

3.15 ¿alguna vez le han tenido que transfundir sangre por algún motivo, cualquiera que este sea?

Si \_\_\_no\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_(1.- Si 2.- No)

3.16 ¿alguna vez en su vida, ha estado expuesto a solventes o sustancias como tolueno, benceno, hidrocarburos o humo de leña/carbón durante un tiempo prolongado?

Si \_\_\_no\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_(1.- Si 2.- No)

3.17 ¿Cuánto tiempo en años estuvo expuesto de manera constante o intermitente a estas sustancias?

Años \_\_\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_

3.18 ¿algún familiar de 1er grado (padres/hijos) o 2do grado (hermanos y abuelos) ha tenidos cáncer en la sangre o enfermedades de la sangre?

Si \_\_\_no\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_(1.- Si 2.- No)

3.19 ¿algún médico le dijo a su familiar que tenía problemas en la sangre o le dio el diagnóstico de linfoma?

Si \_\_\_no\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_(1.- Si 2.- No)

3.20 ¿A algún familiar le han realizado quimioterapia secundaria al diagnóstico de un tipo de linfoma?

Si \_\_\_no\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_(1.- Si 2.- No)

3.21 ¿Alguna vez en su vida le han realizado algún tipo de trasplante (ejemplos: riñón, medula ósea)?

Si \_\_\_no\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_(1.- Si 2.- No)

3.22 ¿Alguna vez en su vida ha consumido o administrado algún tratamiento de tipo hormonal que fuera con fines sustitutivos por la menopausia o con fines anticonceptivos?

Si \_\_\_no\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_(1.- Si 2.- No)

3.23 ¿Cuánto tiempo en años tomó o se administró dichos fármacos?

Años\_\_\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_

3.24 ¿alguna vez en su vida, se le ha administrado o indicado algún medicamento inmunosupresor como: cortisona, dexametasona, prednisona, metilprednisolona, metrotexate, sulfasalazina, leflunamida, azatioprina o cilofosfamida?

Si\_\_\_no\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_(1.- Si 2.- No)

3.25 ¿Cuánto tiempo en años estuvo tomando o administrándose dichos medicamentos?

Años\_\_\_\_\_ **Verificación SIOC:** \_\_\_\_\_

#### **4.- Estilos de vida**

##### **Alcohol**

4.1 ¿Ha consumido alguna vez cualquier bebida que contenga alcohol? Si\_\_\_\_\_ no\_\_

4.2 ¿Qué edad tenía la última vez que tomó una bebida alcohólica en su vida? Años\_\_\_\_\_

4.3 ¿Actualmente consume alcohol? Si\_\_\_no\_\_\_

4.4 ¿A qué edad comenzó a consumir bebidas que contienen alcohol? Años \_\_\_\_\_

**Clasificación final de consumo:\_\_\_\_\_ (1.- bebedor actual, 2.- ex bebedor, 3.- nunca bebedor)**

4.5 Tiempo de consumo en años:\_\_\_\_\_ (restar pregunta 4.2 menos la pregunta 4.4)

##### **Tabaco**

4.6 ¿Ha fumado tabaco alguna vez en su vida, aunque sea una sola fumada? si no

4.7 ¿Cuántos años tenía cuando fumó tabaco por primera vez, aunque fuera una sola fumada de un cigarro, de un puro o de una pipa? \_\_\_\_\_Años

4.8 ¿Con qué frecuencia está fumando actualmente?

Todos los días\_\_\_Algunos días\_\_\_No fumo actualmente\_\_\_

4.9 ¿En caso de no fumar actualmente, a qué edad dejó de fumar? \_\_\_\_\_años

**Clasificación final de consumo:\_(1.- fumador actual, 2.- exfumador, 3.- nunca fumador)**

4.10 Tiempo de consumo en años:\_\_\_(restar pregunta 4.9 menos la pregunta 4.7)

### **Actividad física**

4.11 ¿Qué tan frecuentemente participó en actividades ligeras entre los 15 y 18 años?\_\_\_\_\_“(1.- Nunca, 2.- Rara vez, 3.- Semanalmente, pero menos de 1 hora por semana, 4.- 1 a 3 horas por semana, 5.- 4 a 7 horas por semana, 6.- Más de 7 horas por semana)”

4.12 ¿Qué tan frecuentemente participó en actividades ligeras entre los 19 y 29 años?

\_\_\_\_\_”

4.13 ¿Qué tan frecuentemente participó en actividades ligeras entre los 35 y 39 años?

\_\_\_\_\_”

4.14 ¿Qué tan frecuentemente participó en actividades ligeras entre los 45 y 49 años?

\_\_\_\_\_”

4.15 ¿Qué tan frecuentemente participó en actividades ligeras a partir de los 65 años?

\_\_\_\_\_”

4.16 ¿Qué tan frecuentemente participó en actividades moderadas a intensas entre los 15 y 18 años?\_”

4.17 ¿Qué tan frecuentemente participó en actividades moderadas a intensas entre los 19 y 29 años?\_\_\_\_\_”

4.18 ¿Qué tan frecuentemente participó en actividades moderadas a intensas entre los 35 y 39 años? \_\_\_\_\_ “”

4.19 ¿Qué tan frecuentemente participó en actividades moderadas a intensas entre los 45 y 49 años? \_\_\_\_\_ “”

4.20 ¿Qué tan frecuentemente participó en actividades moderadas a intensas a partir de los 65 años? \_\_\_\_\_ “”

## Selección de muestra.

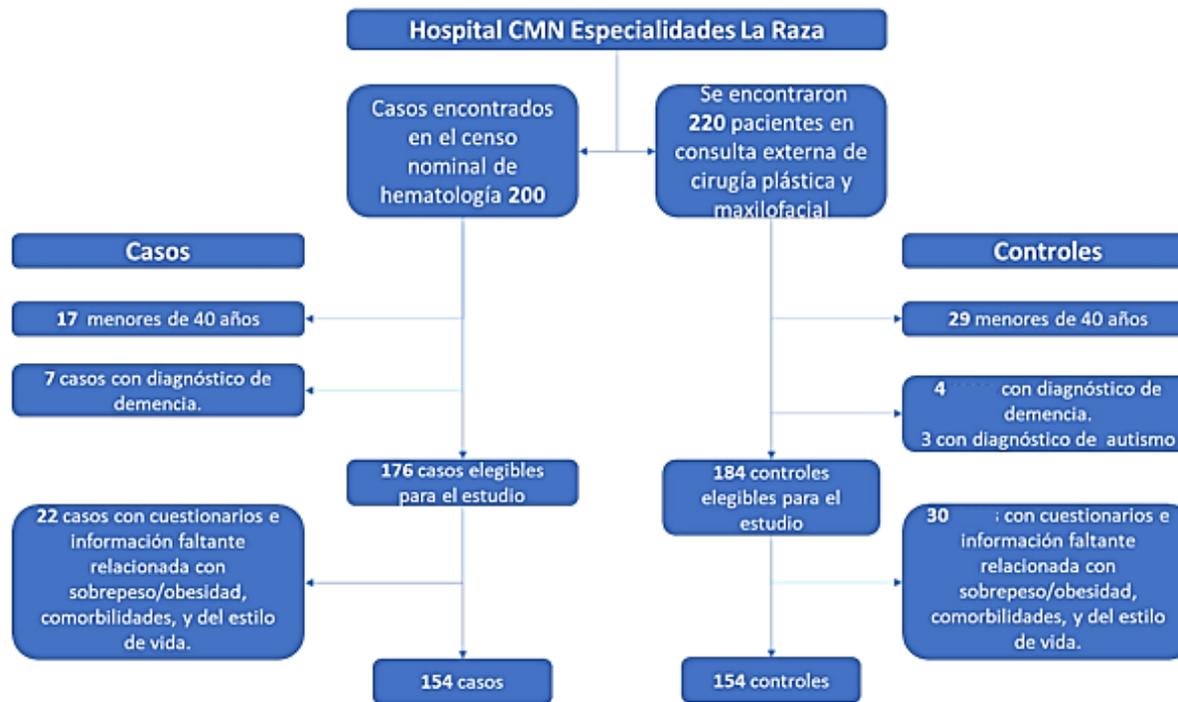


Figura 3.

## Tablas de resultados.

**Tabla 1.1 Antecedentes personales de los casos y controles de pacientes del CMN La Raza, Hospital de Especialidades.**

Características	Total (n=308)	Caso (n= 154)	Control (n= 154)
	No.	No. (%)	No. (%)
Sexo			
Hombre	188	94 (50)	94 (50)
Mujer	120	60 (50)	60 (50)
Edad	MED 52.5 RIC 46 - 60	MED 50 RIC 47 - 59.2	MED 55 RIC 45.7 - 60
Antecedente familiar oncohematológico			
No	194	83 (42.8)	111 (57.2)
Si	114	71 (62.3)	43 (37.7)
Antecedente familiar de linfoma no Hodgkin			
No	244	116 (47.5)	128 (52.5)
Si	64	38 (59.4)	26 (40.6)
Antecedente familiar de quimioterapia secundario a linfoma no Hodgkin			
No	243	115 (47.3)	128 (52.7)
Si	65	39 (60)	26 (40)
Consumo de tratamiento hormonal			
No	89	43 (48.3)	46 (51.7)
Si	28	16 (57.1)	12 (42.9)
Consumo de medicamentos inmunosupresores			
No	239	118 (49.4)	121 (50.6)
Si	69	36 (52.2)	33 (47.8)
Transfusiones de sangre			
No	204	83 (40.7)	121 (59.3)
Si	104	71 (68.3)	33 (31.7)
Exposición a biomasa			
No	196	70 (35.7)	126 (64.3)
Si	112	84 (75)	28 (25)
Tiempo de exposición a biomasa (años)	MED 5 RIC 3 - 8	MED 5 RIC 3 - 10	MED 6 RIC 2 - 6

**MED (mediana), RIC (rango intercuartil expresados en percentil 25 y 75)**

**Tabla 1.2 Características antropométricas y actividad física de los casos y controles de pacientes del CMN La Raza, Hospital de Especialidades.**

<b>Características</b>	<b>Total (n=308) No.</b>	<b>Caso (n= 154) No. (%)</b>	<b>Control (n= 154) No. (%)</b>
IMC hace 10 años	MED 27.5 RIC 25 - 28.1	MED 27.5 RIC 26.2- 29.4	MED 26.1 RIC 24.4 - 27.7
IMC hace 10 años			
Peso normal	75	17 (22.7)	58 (77.3)
Sobrepeso	182	100 (54.9)	82 (45.1)
Obesidad	51	37 (72.5)	14 (27.5)
IMC hace 15 años	MED 27.5 RIC 24.9 - 28.3	MED 27.5 RIC 26.2 - 29.8	MED 25.6 RIC 24.2 - 27.7
IMC hace 15 años			
Peso normal	79	13 (16.5)	66 (83.5)
Sobrepeso	180	104 (57.8)	76 (42.2)
Obesidad	49	37 (75.5)	12 (24.5)
Actividad física			
Mets actividades ligeras hasta los 40 años			
< 1500 Mets/semana	57	55 (96.5)	2 (3.5)
> 1500 Mets/semana	251	99 (39.4)	152 (60.6)
Mets actividades ligeras después de los 40 años			
< 1000 Mets/semana	245	139 (56.7)	106 (43.3)
> 1000 Mets/semana	63	15 (23.8)	48 (76.2)
Mets actividades moderada a intensa hasta los 40 años			
< 600 Mets/semana	140	81 (57.9)	59 (42.1)
> 600 Mets/semana	168	73 (43.5)	95 (56.5)
Mets actividades moderada a intensa después de los 40 años			
< 400 Mets/semana	299	149 (49.8)	150 (50.2)
> 400 Mets/semana	9	5 (55.6)	4 (44.4)

**MED (mediana), RIC (rango intercuartil expresados en percentil 25 y 75)**

**Tabla 1.3 Comorbilidades y características del estilo de vida de los casos y controles de pacientes del CMN La Raza, Hospital de Especialidades.**

Características	Total (n=308)	Caso (n= 154)	Control (n=154)
	No.	No. (%)	No. (%)
Diabetes mellitus			
No	191	86 (45)	105 (55)
Si	117	68 (58.1)	49 (41.9)
Tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus	MED 11 RIC 7.2 - 17	MED 15 RIC 10 - 18.7	MED 8 RIC 5 - 15
Tratamiento diabetes mellitus			
No	3	2 (66.7)	1 (33.3)
Insulina	23	14 (60.9)	9 (39.1)
Hipoglucemiantes	90	52 (57.8)	38 (42.2)
Años con diabetes mellitus			
<10 años	36	10 (27.8)	26 (72.2)
>10 años	80	58 (72.5)	22 (27.5)
VIH			
No	268	124 (46.3)	144 (53.7)
Si	40	30 (75)	10 (25)
Tratamiento VIH			
No	3	3 (100)	0
Si	37	27 (73)	10 (27)
VHC			
No	275	136 (49.5)	139 (50.5)
Si	33	18 (54.5)	15 (45.5)
Dermatitis atópica			
No	284	142 (50)	142 (50)
Si	24	12 (50)	12 (50)
Rinitis alérgica			
No	263	124 (47.1)	139(52.9)
Si	45	30 (66.7)	15 (33.3)
Asma bronquial			
No	271	130 (48)	141 (52)
Si	37	24 (64.9)	13 (35.1)

**MED (mediana), RIC (rango intercuartil expresados en percentil 25 y 75)**

**Continuación Tabla 1.3 Comorbilidades y características del estilo de vida de los casos y controles de pacientes del CMN La Raza, Hospital de Especialidades.**

<b>Características</b>	<b>Total (308)</b>	<b>Caso (154)</b>	<b>Control (154)</b>
	<b>No.</b>	<b>No. (%)</b>	<b>No. (%)</b>
Consumo de alcohol			
No	125	34 (27.2)	91 (72.8)
Si	182	120 (65.9)	62 (34.1)
Clasificación de consumo alcohol			
Nunca bebedor	122	32 (26.2)	90 (73.8)
Ex bebedor	78	54 (69.2)	24 (30.8)
Bebedor actual	104	66 (63.5)	38 (36.5)
Tiempo de consumo de alcohol			
<25 años	55	35 (63.6)	20 (36.4)
>25 años	126	85 (67.5)	41 (32.5)
Consumo de tabaco			
No	196	67 (34.2)	129 (65.8)
Si	111	87 (78.4)	24 (21.6)
Clasificación de consumo tabaco			
Nunca fumador	198	68 (34.3)	130 (65.7)
Ex fumador	57	41 (71.9)	16 (28.1)
Fumador actual	53	45 (84.9)	8 (5.1)
Tiempo de consumo de tabaco			
<25 años	41	22 (53.7)	19 (46.3)
>25 años	68	64 (94.1)	4 (5.9)

**MED (mediana), RIC (rango intercuartil expresados en percentil 25 y 75)**

**Tabla 2.1 Análisis bivariado de los antecedentes personales de los casos y controles de pacientes del CMN La Raza, Hospital de Especialidades.**

<b>Características</b>	<b>Ca1Co0</b>	<b>Ca0Co1</b>	<b>RMp</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
Antecedente familiar oncohematológico	35	7	5	2.22 - 11.25	<0.001
Antecedente familiar de linfoma no hodgkin	14	2	7	1.59 - 30.80	0.01
Antecedente familiar de quimioterapia secundario a linfoma no hodgkin	15	2	7.5	1.71 - 32.79	0.007
Consumo de tratamiento hormonal	12	8	1.5	0.61 - 3.67	0.374
Consumo de medicamentos inmunosupresores	6	3	2	0.50 - 7.99	0.327
Transfusiones de sangre	57	19	3	1.78 - 5.04	<0.001
Exposición a biomasa	57	1	57	7.89 - 70.06	<0.001

*RMp (razón de momios pareada), IC (intervalos de confianza al 95%), p (prueba de McNemar)*

**Tabla 2.2 Análisis bivariado de las características antropométricas y actividad física de los casos y controles de pacientes del CMN La Raza, Hospital de Especialidades.**

	Ca1Co0	Ca0Co1	RMp	IC95%	p
<b>Características</b>					
IMC hace 10 años					
Peso normal			1		
Sobrepeso	30	6	5	2.23 - 9.97	<0.001
Obesidad	20	3	6.6	3.14 - 17.81	<0.001
IMC hace 15 años					
Peso normal			1		
Sobrepeso	36	5	7.2	3.30 - 17.21	<0.001
Obesidad	24	2	12	4.16 - 28.10	<0.001
Actividad física					
Mets actividades ligeras hasta los 40 años					
< 1500 Mets/semana	54	1	54	7.47 - 66.15	<0.001
> 1500 Mets/semana					
Mets actividades ligeras después de los 40 años					
< 1000 Mets/semana	36	3	12	3.69 - 38.96	<0.001
> 1000 Mets/semana					
Mets actividades moderada a intensa hasta los 40 años					
< 600 Mets/semana	39	17	2.3	1.29 - 4.05	0.004
> 600 Mets/semana					
Mets actividades moderada a intensa después de los 40 años					
< 400 Mets/semana	4	5	0.8	0.21 - 2.97	0.739
> 400 Mets/semana					

**RMp (razón de momios pareada), IC (intervalos de confianza al 95%), p (prueba de McNemar)**

**Tabla 2.3 Análisis bivariado de las comorbilidades y características del estilo de vida de los casos y controles de pacientes del CMN La Raza, Hospital de Especialidades.**

	Ca1Co0	Ca0Co1	RMp	IC95%	p
<b>Características</b>					
Diabetes mellitus	33	14	2.35	1.26 - 4.40	0.007
Años con diabetes mellitus					
>10 años	14	2	7	1.59 - 30.80	0.01
<10 años					
VIH	20	0	.		
VHC	3	0	.		
Dermatitis atópica	11	11	1	0.43 - 2.30	1
Rinitis alérgica	25	10	2.5	1.20 - 5.20	0.014
Asma bronquial	12	1	12	1.56 - 92.28	0.02
Consumo de alcohol	64	4	16	4.62 - 24.63	<0.001
Clasificación de consumo alcohol					
Nunca bebedor			1		
Ex bebedor	38	5	7.6	3.72 - 24.57	<0.001
Bebedor actual	24	0	.		
Tiempo de consumo de alcohol					
>25 años	5	2	2.5	0.48 - 12.88	0.273
<25 años					
Consumo de tabaco	76	13	5.8	3.24 - 10.52	<0.001
Clasificación de consumo tabaco					
Nunca fumador			1		
Ex fumador	33	7	4.7	2.12 - 8.57	<0.001
Fumador actual	11	1	11	3.64 - 19.61	<0.001
Tiempo de consumo de tabaco					
>25 años	4	0	.		
<25 años					

**RMp (razón de momios pareada), IC (intervalos de confianza al 95%), p (prueba de McNemar)**

**Tabla 3. Análisis multivariado de los factores asociados a linfoma no Hodgkin de pacientes del CMN La Raza, Hospital de Especialidades.**

Características	RMa*	Modelo 1 IC95%	p
	IMC hace 15 años		
Sobrepeso	6.24	1.08 – 35.99	0.04
Obesidad	12.65	1.83 – 44.03	0.010
Exposición a biomasa	36.80	3.06 – 102.01	0.004
< 1500 mets/semana actividad física ligera hasta los 40 años	55.33	3.64 – 130.06	0.004
Antecedente familiar oncohematológico	12.64	1.52 – 82.23	0.019

Características	RMa*	Modelo 2 IC95%	p
	IMC hace 15 años		
Sobrepeso	10.96	2.72 – 44.14	0.001
Obesidad	13.79	2.62 – 68.02	0.002
Consumo de tabaco	6.04	2.70 – 13.52	<0.001
Consumo de alcohol	11.27	2.82 – 34.05	0.001

*\*RMa (razón de momios ajustada) mediante regresión logística condicional, IC95%(intervalo de confianza 95%).*

*Modelo 1: significancia de modelo p=<0.001, ajustado por IMC hace 10 años, actividad física ligera después de los 40 años.*

*Modelo 2: significancia de modelo p=<0.001, ajustado por IMC hace 10 años, antecedente familiar oncohematológico, clasificación de consumo alcohol y tabaco.*