

11278



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

2  
2e1

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

RIESGO DE NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS  
Y TUMORES SOLIDOS EN ENFERMEDADES  
REUMATICAS AUTOINMUNES

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE:  
**MAESTRA EN CIENCIAS SOCIOMEDICAS  
CON ENFASIS EN EPIDEMIOLOGIA**  
P R E S E N T A :  
**AIDA JIMENEZ CORONA**

TUTOR: DR. ANTONIO R. VILLA ROMERO.



MEXICO, D. F.

1998.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

267506



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.

## ÍNDICE

	pags.
1. RESUMEN .....	1
2. INTRODUCCIÓN .....	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	34
4. JUSTIFICACIÓN .....	35
5. OBJETIVO GENERAL .....	36
5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	36
6. HIPÓTESIS GENERAL .....	36
6.1 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS .....	36
7. METODOLOGÍA .....	37
7.1 DISEÑO .....	37
7.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	37
7.3 DEFINICIÓN DE CASO Y CONTROL .....	37
7.4 MUESTRA .....	38
7.4.1 <i>Tamaño de la muestra</i> .....	39
7.4.2 <i>Poder de la muestra</i> .....	41
7.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	42
7.6 ENLACE DE REGISTROS .....	43
7.7 VARIABLES DE ESTUDIO .....	44
7.7.1 <i>Variables de pareamiento</i> .....	45
7.8 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN .....	46
7.9 CODIFICACIÓN Y CAPTURA DE LA INFORMACIÓN .....	47
8. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	47

9. RESULTADOS .....	49
9.1 MUESTRA TOTAL .....	49
9.2 DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS .....	51
9.3 COMPARACIÓN ENTRE CASOS Y CONTROLES.....	53
9.4 COMPARACIÓN POR SEXO .....	55
9.5 COMPARACIÓN POR CUARTILES DE EDAD.....	55
9.6 ANÁLISIS BIVARIADO.....	58
9.7 ANÁLISIS MULTIVARIADO.....	62
10. DISCUSION .....	70
10.1 DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA .....	70
10.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	72
11. CONCLUSIONES .....	77
12. FACTIBILIDAD.....	79
13. LIMITACIONES .....	79
14. ASPECTOS ÉTICOS .....	79
15. CUADROS .....	80
16. ANEXOS .....	113
16.1 ANEXO 1. DEFINICIÓN DE VARIABLES .....	114
16.2 ANEXO 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ERA.....	116
16.3 ANEXO 3. CLASIFICACIÓN DE TUMORES (CIE-10a REVISIÓN) ....	121
16.4 ANEXO 4. CUESTIONARIO .....	125
17. REFERENCIAS .....	137

ANDANDO POR EL SENDERO AL  
IGUAL QUE EN EL UNIVERSO.  
DURANTE TODA LA VIDA  
APESAR DE LAS CIRCUNSTANCIAS.  
MANTENIENDO FUERZA Y VOLUNTAD  
CORONARÁS TU INOLAPAGABLE FELICIDAD.

Agradecimientos a las siguientes instituciones por las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo:

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (0798P-M9506).

Registro de egresos hospitalarios, Registro de consulta externa; Departamento de Archivo Clínico y Bioestadística, INNSZ.

Registro de tumores sólidos; División de Cirugía, INNSZ.

Registro de linfomas, leucemias y mielomas; Departamento de Hematología y Oncología, INNSZ.

Cohorte de pacientes de LEG, DM-PM, SSP; Registro de pacientes con AR y Registro de consulta externa de Reumatología; Departamento de Reumatología e Inmunología, INNSZ.

## RIESGO DE NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS Y TUMORES SÓLIDOS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES

**Introducción.** La asociación entre enfermedades reumáticas autoinmunes (ERA) y el desarrollo de algún tipo de neoplasia ha sido documentada principalmente en pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSP) y dermatopolimiositis (DM-PM), aunque también se ha observado con menor frecuencia en otras enfermedades como el lupus eritematoso generalizado (LEG), artritis reumatoide (AR) y esclerodermia (ED). El riesgo depende del tipo de enfermedad reumática, independientemente de otros factores que pueden estar involucrados, tales como el tratamiento con esteroides e inmunosupresores utilizados en el control de las mismas.

**Objetivo.** El objetivo de este estudio fue cuantificar y comparar el grado de asociación entre cinco enfermedades reumáticas y el desarrollo de neoplasia, controlando el efecto que pudieran tener el tipo de tratamiento recibido y la actividad clínica de la enfermedad.

**Metodología.** El estudio incluyó pacientes que fueron atendidos en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" en el periodo comprendido entre 1964 y 1995; las enfermedades de estudio fueron: LEG, AR, ED, DM-PM y SSP. El diseño fue de un estudio de casos y controles pareado con múltiples controles por caso (cuatro). Los casos fueron pacientes con alguna de las ERA en estudio y que posteriormente desarrollaron algún tipo de neoplasia (linfoproliferativa o tumor sólido), en ambos casos el diagnóstico se realizó o confirmó en el instituto. Los controles fueron pacientes con alguna ERA y que no desarrollaron neoplasia. La búsqueda de los casos se hizo en todos los archivos existentes en el instituto a través de un enlace de registros para identificar quienes cumplieran con ambos diagnósticos; los controles fueron seleccionados aleatoriamente de la población fuente. Para el análisis estadístico se utilizó regresión logística condicional, teniendo a la ERA como efecto principal y tomando como referencia LEG, el cáncer como variable resultado y el resto de variables como potenciales confusoras. La base de datos se hizo en DBASE III plus y el análisis estadístico se realizó en STATA versión 4.0.

**Resultados.** El total de pacientes estudiados fue de 370: 74 casos y 296 controles. Por tipo de enfermedad, 185 (50%) pacientes tuvieron AR, 132 (35.7%) LEG, 26 (7%) SSP, 15 (4.1%) ED y 12 (3.2%) DM-PM; 332 (89.7%) eran mujeres, el promedio de edad al momento de la ERA fue de 40.6 años, el tiempo promedio entre el inicio de la ERA y el corte (última consulta o defunción) fue de 11.1 años. Respecto de los casos, por tipo de neoplasia se encontró que 55 pacientes (74.3%) desarrollaron tumor sólido y 19 (25.7%) neoplasia linfoproliferativa (cuatro leucemia y 15 linfoma); por tipo de ERA, excepto en los pacientes con SSP, los tumores sólidos fueron los más frecuentes ( $p=0.05$ ). En cuanto a los riesgos crudos, se obtuvo una RM de 1.96 (IC 95%, 1.01-3.80) para AR en comparación con los pacientes con LEG; 5.93 (IC 95%, 1.75-20.07) para ED; 23.88 (IC 95%, 5.74-99.29) para DM-PM y 6.27 (IC 95%, 2.33-16.70) para SSP. Cuando se evaluaron los riesgos controlando por variables potencialmente confusoras, el riesgo mayor fue para los pacientes con SSP con 17.92 (IC 95% 2.33-137.64); seguido por DM-PM con 15.25 (IC 95% 1.83-126.70); la RM para ED fue de 4.31 (IC 95% 0.97-19.05) y para los pacientes con AR de 2.73 (IC 95% 0.93-8.04); para este modelo se obtuvo una variable de interacción entre manifestaciones de los órganos de los sentidos y AR, así como cuatro variables de confusión: artritis como manifestación clínica de inicio, manifestaciones mucocutáneas, edad al momento del diagnóstico de la ERA e índice de sales de oro. Para el resto de los modelos se obtuvieron resultados similares, aunque en un modelo la artropatía de *Jaccoud* sustituyó a la artritis como variable confusora.

**Conclusiones.** En este estudio se corroboró que la asociación entre ERA y cáncer depende del tipo de enfermedad que se evalúe, siendo el riesgo más alto para los pacientes con SSP seguidos por los de DM-PM. Por otro lado, de los medicamentos analizados, sólo fue significativa las sales de oro, no obstante que para otros como el clorambucil y la ciclofosfamida la falta de significancia pudo ser debida al número reducido de pacientes que recibieron dichos medicamentos. En este trabajo encontramos cinco variables de confusión y una interacción, las cuales deberán tomarse en consideración para estudios posteriores debido a que pueden confundir o modificar el riesgo para el desarrollo de cáncer. Los resultados obtenidos son consistentes con lo reportado en la literatura.

## RISK OF LYMPHOPROLIFERATIVE NEOPLASMS AND SOLID TUMORS IN AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES

**Introduction.** The relationship between malignant neoplasms and autoimmune rheumatic disease has been documented, particularly in primary Sjögren's syndrome and dermatomyositis-polymyositis patients and less frequently in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and scleroderma patients.

The risk depends on the type of rheumatic disease independently of other risk factors, which may be involved, such as treatment with steroids and immunosupresors.

**Objetives.** To quantify and compare the degree of association between five autoimmune rheumatic diseases and the development of malignant neoplasms, controlling for effect of treatment and clinical activity of the disease.

**Methods.** A matched case and control design with four controls was used. All patients were selected from hospital record from the Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" between 1964 and 1995. The autoimmune rheumatic diseases included were: systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), scleroderma, dermatomyositis-polimiyositis (DM-PM) and primary Sjögren's syndrome (PSS). Cases were patients with autoimmune rheumatic disease and lymphoproliferative or solid tumors; controls were patients with autoimmune rheumatic disease who did not develop malignant neoplasms.

The search of the cases was done in all the hospital records through a record link search in order to identify those patients who fulfilled both diagnoses. Statistical analysis was performed with Stata 4.0.

**Results.** We identified 74 cases and 296 controls (370). According to type of disease, data from the whole sample showed that 185 patients (50%) had RA, 132 (35.7%) SLE, 26 (7%) PSS, 15 (4.1%) scleroderma and 12 (3.2%) DM-PM. 89.7% were women, the mean age at diagnosis of rheumatic disease was 40.6 years, the mean time between diagnosis and last consultation or death was 11.1 years. For the cases, according to type of disease, 55 patients (74.3%) developed a solid tumor and 19 (25.7%) lymphoproliferative neoplasm (4 leukemia, 15 lymphoma); in all patients except those suffering PSS, solid tumors were the

most frequent ( $p=0.05$ ). The risk (OR) for RA was 1.96 (95% CI, 1.01 - 3.80) compared to SLE patients; an OR of 5.93 (95% CI 1.75-20.07) for scleroderma; 23.88 (95% CI, 5.74-99.29) for DM-PM and 6.27 (95% CI, 2.33-16.70) for PSS. When the risk were evaluated controlling for potentially confounding variables, the greatest risk was for the patients with PSS with an OR of 17.92 (95% CI 2.33-137.64); followed by DM-PM with 15.25 (95% CI, 1.83-126.70); OR for scleroderma was 4.31 (95%CI 0.97-19.05) and for the AR patients was 2.73 (95% CI, 0.93-8.04); for this model an interaction variable was found between manifestations of sensorial organs and AR, as well as four confounding variables: arthritis as clinical initial manifestation, mucocutaneous manifestations, age at diagnosis of rheumatic diseases and gold salts index. For the remaining models similar results were obtained, although in one model the *Jaccoud* arthropathy replaced arthritis as the confounding variable.

**Conclusion.** In this study the association between rheumatic diseases and cancer dependent on the type of disease was corroborated, the risk being higher for the PSS patients followed by the DM-PM patients. On the other hand, of the drugs analyzed only the gold salts were significant, nevertheless, for the Clorambucil and Cyclophosphamide the lack of significance could be due to the reduced number of patients who received these drugs. In this study we found five confounding variables and one interaction, which will have to be taken in consideration for other studies, because they can confound or modify the risk for cancer development. The associations are consistent with previously published literature.

## 2. INTRODUCCIÓN

Durante décadas, la comunidad médica de algunos países de Europa, Estados Unidos, Canadá y Japón ha mostrado gran interés en el estudio de las enfermedades reumáticas. En los últimos cincuenta años se han obtenido importantes avances en este campo, que han permitido identificar diferentes enfermedades y establecer criterios para su diagnóstico, así como nuevos tratamientos.<sup>1</sup>

Desde el punto de vista de la confiabilidad de los criterios de clasificación, existen tres grupos de enfermedades reumáticas autoinmunes (ERA): a) enfermedades con criterios bien establecidos, b) enfermedades de etiología desconocida, cuyo diagnóstico se basa en criterios provisionales y c) reumatismos de partes blandas, con criterios indefinidos.<sup>2</sup>

Por otra parte, se ha observado que los pacientes con ERA son más susceptibles que la población general al desarrollo de cáncer. En el presente trabajo se evaluaron algunas de las enfermedades reumáticas cuyos criterios de clasificación están bien establecidos: lupus eritematoso generalizado (LEG), artritis reumatoide (AR), esclerodermia (ED), dermatomiositis y polimiositis (DM-PM) y síndrome de Sjögren primario (SSP), y se cuantificó su asociación con cáncer. Los reportes más confiables vinculan DM y cáncer, pero los pacientes con ED y AR también pueden tener un riesgo incrementado de malignidad. Se ha observado que la asociación puede ser hasta de 20% en los pacientes con DM. Otras enfermedades como el síndrome de Sjögren (SS), AR y LEG se han asociado con el desarrollo de desórdenes linfoproliferativos, particularmente linfomas, tanto Hodgkin como no Hodgkin.<sup>3,4</sup> El linfoma de pulmón así como el de bazo e hígado han sido reportados, pero son poco frecuentes.<sup>5</sup> El riesgo puede aumentar por el uso de drogas inmunosupresoras, incluso muchos años después de haberse discontinuado el tratamiento.<sup>3</sup>

Por otro lado, es importante diferenciar este tipo de asociación del síndrome paraneoplásico, en el que los síntomas musculoesqueléticos pueden estar directamente relacionados con la neoplasia, con los efectos tardíos de la neoplasia mediada por factores humorales o ser efectos adversos del tratamiento contra el cáncer.<sup>6</sup>

La posible etiopatogenia común entre ERA y cáncer se ha observado mejor en el SS y en la linfadenopatía angioinmunoblástica, así como en LEG y AR con neoplasias linfoproliferativas. El defecto básico de este desorden puede ser una deficiencia en la función de las células T supresoras, lo cual no se opone a la proliferación de linfocitos B y

más tarde a la transición de hiperplasia linfoide policlonal y enfermedad proliferativa monoclonal. Dicha transición puede requerir hasta de veinte años para presentarse.<sup>6</sup>

Entre los factores de riesgo de malignidad en pacientes con ERA se deben tomar en cuenta los agentes farmacológicos a los que están expuestos (la exposición tiende a ser a dosis relativamente altas y por periodos relativamente largos).<sup>7,8</sup> Es importante establecer que las drogas citotóxicas pueden inducir o incrementar el riesgo de cáncer en algunos pacientes; los antimetabolitos, en particular el metotrexate y la ciclofosfamida, pueden favorecer el desarrollo de neoplasia al igual que los agentes alquilantes como el clorambucil.<sup>9,10</sup>

Algunos autores reportan un incremento en la incidencia de cáncer, independientemente del tratamiento inmunosupresor y que podría estar asociado con el nivel de alteración inmunológica de la enfermedad *per se*.<sup>10,11</sup>

Entre las posibles explicaciones de la asociación entre ERA y cáncer se mencionan:<sup>8,12</sup>

1. En ambas enfermedades se han observado las mismas clonas de linfocitos,
2. Una sensibilidad innata o adquirida del paciente para ambos padecimientos,
3. La estimulación inmunológica crónica y la activación de linfocitos predispone al desarrollo de cáncer,
4. El tratamiento de las ERA induce a neoplasias malignas y
5. Que la asociación esté sesgada.

Recientemente se ha manejado una teoría que propone el concepto de activación de oncogenes para explicar la relación entre autoinmunidad y cáncer. Los oncogenes son genes normales, pero cuando son sobreexpresados, su relación está alterada, o se presenta una mutación que produce cambios estructurales los cuales pueden resultar en transformación neoplásica. También se ha descubierto que los oncogenes y los retrovirus están estrechamente relacionados con los genes de células normales; con esto se asume que los oncogenes virales se forman de la recombinación entre genes de origen viral y los del huésped.<sup>13</sup>

Por otro lado, se ha enfatizado que al probar la asociación entre enfermedades reumáticas y cáncer, muchos de los estudios se basan en el análisis de un número reducido de pacientes; sin embargo, estos sirven para indicar métodos exploratorios para series mayores.<sup>14</sup>

A continuación se describen los rasgos epidemiológicos más sobresalientes de las ERA consideradas en el estudio y su asociación con neoplasias malignas.

## Lupus Eritematoso Generalizado (LEG)

El LEG es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida con manifestaciones clínicas muy diversas y criterios bien establecidos para su diagnóstico (revisados en 1982).<sup>15</sup> El padecimiento se caracteriza por actividad y remisión de los síntomas, lo cual habitualmente se relaciona con el tratamiento. Existe consenso respecto a que el concepto de exacerbación de LEG incluye: 1) la presencia de nuevos síntomas o signos, y/o 2) el empeoramiento del daño presente.<sup>16</sup>

Entre las características inmunológicas principales de esta enfermedad se presentan: anticuerpos antinucleares (ANA) en títulos elevados (patrones de inmunofluorescencia homogéneo o periférico); anticuerpos antiDNA (de doble cadena o nativo) y antiSm (anticuerpo contra antígeno nuclear extraíble por fraccionación salina); disminución de los niveles de complemento; depósito de inmunoglobulinas ( $\alpha_2$  y  $\gamma$ -globulinas) y complemento a lo largo de la membrana basal glomerular y en la unión dermoepidérmica así como otro tipo de autoanticuerpos (antieritrocitos y antiplaquetas, entre otros).<sup>17,18,19</sup>

Aun cuando parece que el LEG es más frecuente en América Latina, la información no es concluyente; no obstante, estudios realizados en ciudades estadounidenses con población latina parecen sustentar esta idea. La razón mujer:hombre es más alta en pacientes latinos que en caucásicos, pero no tan alta como en los pacientes de raza negra.<sup>7</sup>

Se ha estimado la incidencia anual promedio de LEG en Estados Unidos y las tasas varían de 1.8 a 7.6 casos por 100 000 años-persona. En Suecia, de 1981 a 1982, Nived y cols. identificaron una incidencia de 4.8 casos por 100 000 habitantes por año.<sup>20</sup>

Respecto a la tasa de incidencia específica por edad, en cuatro estudios realizados en Estados Unidos se mostró una máxima por 100 000 mujeres por año de 3.8 en mujeres de 15 a 44 años,<sup>21</sup> 6.3 en el grupo de 25 a 44,<sup>22</sup> 7 en el de 35 a 54<sup>23</sup> y 15.9 en el de 45 a 64 años.<sup>20</sup> Las tasas de incidencia específicas por edad en hombres blancos fueron de 4.5 y 0.9 por 100 000 hombres por año en el grupo de 65 y más años, en Nueva York<sup>21</sup> y Rochester<sup>22</sup> respectivamente.

En cuanto a la población negra, la tasa de incidencia en mujeres fue mayor en el grupo de 15 a 44 años en Nueva York<sup>21</sup> y en el grupo de 25 a 34 en Baltimore, excediendo 20 casos por 100 000 mujeres por año.<sup>23</sup> Las tasas específicas por edad en hombres sólo pudieron ser cuantificadas en forma real en los estudios realizados en Baltimore y alcanzan un pico en el grupo de 45 y 64 años de 5 por 100 000 hombres por año.<sup>23</sup>

Respecto de la prevalencia total de LEG en Estados Unidos, se ha reportado de 14.6 a 50.8 por 100 000 habitantes. En estudios llevados a cabo en San Francisco, California y Rochester, Minnesota, utilizando registros de pacientes tanto externos como hospitalizados, se reportó una prevalencia de LEG de 54 por 100 000 mujeres blancas y 33 por 100 000 habitantes, respectivamente.<sup>24</sup>

La prevalencia de LEG en el periodo de 1981 a 1986 en áreas geográficas definidas en Estados Unidos fue de 86 casos, con una prevalencia puntual de 68 pacientes al final de 1986 por 100 000 habitantes.<sup>25</sup>

El LEG es más común en mujeres adolescentes y adultos jóvenes, donde es 18.6 veces más frecuente que en hombres.<sup>26</sup> Las tasas de prevalencia específica mejor estimadas por edad para mujeres en Estados Unidos son las de Fessel:<sup>27</sup> aproximadamente 10 a 40 por 10 000 mujeres blancas o negras, de 15 a 64 años respectivamente. Nived y cols. estimaron en 1982 las tasas de prevalencia comparables en el sur de Suecia de 99 por 100 000 mujeres.<sup>20</sup> Estudios realizados tanto en Nueva York como en San Francisco encontraron una prevalencia de tres a cuatro veces mayor en mujeres de 15 a 64 años.<sup>23</sup>

La prevalencia en otros países como Finlandia en 1978 fue de 28 por 100 000 habitantes; Nueva Zelanda en 1980 con 15, Suecia en 1982 con 39, Inglaterra en 1982 con 12 y Japón en 1984 con 21 por 100 000 habitantes. La variabilidad puede ser debida a los diferentes métodos para el diagnóstico de un caso, así como a la fuente de obtención del mismo.<sup>28</sup>

El LEG y el cáncer, padecimientos específicamente linfoproliferativos, han sido descritos en reportes de caso y series pequeñas. La infrecuente asociación entre lupus y tumores sólidos fue recientemente revisada por Sulkes y Naparstek y las drogas inmunosupresoras fueron implicadas en algunos casos.<sup>28</sup>

La distinción clínica entre entidades definidas tales como LEG y manifestaciones reumáticas de enfermedad maligna puede ser difícil y en el caso del linfoma esto se dificulta más porque existen componentes histológicos y serológicos similares.<sup>4</sup>

En un estudio realizado en Estados Unidos se incluyeron nueve universidades afiliadas a centros médicos que habían publicado estudios de sobrevida en lupus; se recabó información de los pacientes vistos de enero de 1975 a enero de 1976 y el seguimiento se extendió hasta principios de 1978; en total se estudiaron 1 103 pacientes. Doscientos veintidós pacientes (20%) murieron durante el periodo de seguimiento y no se menciona el cáncer como causa de muerte.<sup>29</sup>

En un trabajo llevado a cabo en la Universidad de Alabama, en Birmingham, entre 1975 y 1984, se identificaron 389 pacientes que cumplían con cuatro o más de los criterios del Colegio Americano de Reumatología para LEG. Ochenta y nueve murieron y la causa se identificó en 74 (83%). En los pacientes con LEG de inicio tardío (50 años), la enfermedad cardiovascular y las neoplasias causaron 26 y 21% de las muertes respectivamente, comparadas con 8 y 4% de las muertes de los pacientes de inicio temprano, así como 3 y 0% en los de inicio intermedio;  $p=0.0003$  y un riesgo relativo (RR) de 13.<sup>30</sup>

Por otra parte, se ha visto que la hiperplasia esplénica se presenta entre 9 y 46% de los pacientes con LEG en algún momento de la enfermedad; con frecuencia esto corresponde a hiperplasia linfóide, no obstante que el linfoma esplénico primario es poco frecuente.<sup>31,32</sup>

En una serie de casos, se analizaron 12 pacientes con LEG, quienes desarrollaron linfoma. Todos correspondieron al sexo femenino; la edad promedio al momento del primer síntoma de LEG fue de 36 y la edad promedio al diagnóstico del linfoma fue de 46 años. El LEG precedió al linfoma de dos meses hasta 12 años. En cuatro casos se diagnosticó enfermedad de Hodgkin, y ocho se clasificaron como no Hodgkin.<sup>4</sup>

En otra investigación realizada en Michigan, se comparó la población de pacientes con una población seleccionada por computadora de todos los registros hospitalarios con diagnóstico de LEG, lupus discoide, AR e hipertensión arterial benigna durante el periodo de 1955-1974. Se admitieron al hospital un total de 737 pacientes con diagnóstico de LEG. Los pacientes con lupus discoide crónico constituyeron aproximadamente una tercera parte de los pacientes (253) y se consideraron en forma separada. Un total de 484 pacientes con LEG estuvieron en riesgo; la edad promedio fue de 42.5 años; 13 eran mujeres. Dieciocho (3.7%) de los pacientes con LEG desarrollaron algún tipo de neoplasia ( $p<0.0005$ ). El tiempo promedio entre el diagnóstico de LEG y el de cáncer fue de siete años, con un rango de uno a 18 años.<sup>33</sup>

En un estudio realizado en Boston, de enero de 1961 a diciembre de 1970, se analizó a 70 pacientes: sesenta y tres mujeres y siete hombres. El promedio de seguimiento desde el ingreso a la serie fue de seis años y ocho meses. La supervivencia estimada fue de 75% a los cinco años y 58% a los 10. Los pacientes con diagnóstico de neoplasia previo al de LEG se excluyeron de la serie. Del total de pacientes, ocho (11.4%) desarrollaron neoplasia; todas mujeres. Entre las neoplasias se incluyen: sarcomas de células reticulares (un paciente), mieloma múltiple (uno), carcinoma de Bowen en piel (uno), carcinoma *in situ* de cérvix (tres) y carcinoma de cérvix con invasión a estroma (dos). En los pacientes con cáncer, la edad

promedio al inicio de LEG fue de 28 años; la edad promedio al inicio del estudio fue de 37 años. En los 62 pacientes que no desarrollaron cáncer, la edad promedio fue de 26 años y 32.5 años al inicio del estudio. La duración del LEG fue de 16.1 años en los que desarrollaron cáncer y de 11 años en los que no lo desarrollaron; la edad promedio al momento del diagnóstico de la neoplasia fue de 43.5 años. Dos de los pacientes que desarrollaron malignidad nunca recibieron tratamiento inmunosupresor; los otros seis recibieron uno o más agentes por tiempo variable, antes del diagnóstico de malignidad (uno a 14 años). No se observaron diferencias entre la dosis o tiempo de tratamiento en estos pacientes al compararlos con el resto de los pacientes de la serie.<sup>34</sup>

El primer estudio epidemiológico de malignidad en pacientes con enfermedad reumática fue publicado por Petterson y cols. en 1992; dicho estudio se realizó en Helsinki, durante 21 años (1967-1987), utilizando como fuente de información el Registro Nacional de Cáncer de ese país. Se evaluó a 285 pacientes; el objetivo era investigar la posible influencia del tratamiento inmunosupresor en el desarrollo de cáncer. La población de estudio consistió en 182 mujeres y 23 hombres. El diagnóstico de LEG se realizó de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología en 1971. Se obtuvieron tres controles por cada caso y se parearon por edad y tiempo de evolución del LEG. Se observó un total de 15 neoplasias, mientras que el número esperado en la población general era de 5.7 (RR 2.6, IC 95% 1.5-4.4). Trece mujeres desarrollaron cáncer, comparado con un valor esperado en la población general de 5.2 (RR 2.5, IC 95% 1.3-4.3). Seis pacientes presentaron linfoma no Hodgkin vs 0.09 esperados (RR 44, IC 95% 11.9-111); dos sarcomas de tejidos blandos vs 0.04 esperados (RR 49, IC 95% 6.0-177) y dos cánceres de mama, uno de páncreas, uno de cervix y un papilar de tiroides. En los hombres se encontró un adenocarcinoma renal y un melanoma vs 0.05 esperados en la población general (RR 3.8, IC 95% 0.05-14). El RR permaneció sin cambios durante el seguimiento en hombres y mujeres; a los cinco años fue de 2.6. Únicamente dos pacientes recibieron ciclofosfamida previo al diagnóstico de cáncer; de los 34 controles ocho recibieron citotóxicos (RR 0.6; IC 95% 0.06-3.5). Los resultados en este estudio muestran que las neoplasias, especialmente los linfomas y sarcomas de tejidos blandos, son más frecuentes en los pacientes con LEG que en la población general y el desarrollo de cáncer está relacionado con la enfermedad *per se*, no con el tratamiento citotóxico.<sup>35</sup>

La asociación más frecuentemente descrita es la de LEG y linfoma no-Hodgkin. Por otra parte, la incidencia real de la asociación con tumores sólidos es difícil de establecer, ya que

muchos reportes incluyen casos aislados. Lewis y cols. siguieron a 484 pacientes con LEG durante un periodo de 20 años (1955 y 1974); 18 (4%) desarrollaron algún tipo de malignidad: hematológica en tres, carcinoma de cérvix o endometrio en seis y otros tumores sólidos en los restantes nueve (pulmón, tres; gastrointestinal, dos; mama, dos, y carcinoma de la piel de células escamosas y carcinoma de células foliculares de tiroides, un caso de cada tipo).<sup>33</sup>

Otros autores han encontrado una incidencia considerablemente menor de malignidad entre pacientes con LEG. Tal es el caso de cinco grandes series (Urowitz 1976,<sup>36</sup> Urman y Rothfield 1977,<sup>37</sup> Karsh y cols. 1979,<sup>38</sup> Wallace y cols. 1981<sup>39</sup> y Ginzler y cols. 1982<sup>28</sup>) donde se evaluó a 2 586 pacientes con LEG; de éstos, 523 murieron durante el periodo de seguimiento; en cinco la causa de muerte fue un proceso maligno, representando menos de 1% de todas las muertes y una incidencia de cáncer menor de 0.2% entre todos los pacientes con LEG.

De los 21 pacientes con tumores sólidos en las series combinadas de Canoso y Cohen,<sup>34</sup> y por otro lado, Lewis y cols.,<sup>33</sup> más de 50% (11 pacientes) tenían una malignidad uterina. A este respecto, es interesante la observación de Nyberg y cols.,<sup>40</sup> quienes describieron una incidencia incrementada de atipia cervical en pacientes que tenían LEG activo y llevaban terapia citotóxica, comparados con controles pareados por edad sin LEG.

En pacientes con LEG, el tiempo promedio del diagnóstico de malignidad es por lo general de varios años; en los ocho pacientes descritos por Canoso y Cohen,<sup>34</sup> el intervalo medio del diagnóstico de LEG al de cáncer fue de seis años (rango, uno a 14 años). Un intervalo similar de siete años con un rango de uno a 18 años fue reportado por Lewis y colaboradores.<sup>33</sup>

En una cohorte constituida por 219 pacientes que fueron seguidos de 1981 a 1991 en la Universidad de Pittsburgh, se cuantificó el riesgo de desarrollar cáncer. La edad promedio de los sujetos en el momento del diagnóstico de cáncer fue de 31.3 años. La mortalidad global de los 219 pacientes fue de 7.8%. La causa más común de muerte fue lupus activo, mientras que las muertes por cáncer representaron aproximadamente 10% del total. Once de los 219 pacientes (5%) tuvieron neoplasia documentada por biopsia. Seis malignidades (2.7%) fueron reportadas durante el intervalo de observación y después de la primera visita. La edad promedio en el momento del diagnóstico de LEG en estos seis pacientes fue significativamente diferente en relación con aquellos pacientes que nunca tuvieron cáncer: 48.1 vs. 30.6 años, respectivamente ( $p=0.001$ ). La edad promedio de los seis pacientes en el momento del diagnóstico de cáncer fue de 55.8 años. El intervalo entre el diagnóstico de LEG

y cáncer fue de uno a 16 años. Cinco cánceres ocurrieron antes del intervalo de observación; los tipos de cáncer en estos pacientes fueron los siguientes: tiroides (uno), ovario (uno), retinoblastoma (uno), que ocurrió en la infancia; mama (uno) y linfoma primario del Sistema Nervioso Central (uno). Seis malignidades ocurrieron durante el seguimiento. El número esperado de malignización durante el intervalo de observación para la cohorte de lupus fue de 4.42. La tasa de incidencia estandarizada para cáncer en mujeres con LEG durante el periodo que contempla este estudio fue de 1.36 (IC 95% 0.50-2.96). Así, la tasa global de malignidad no se incrementó en esta cohorte de mujeres, en donde la frecuencia de malignidad fue de 2.7%, excluyendo cáncer no melanomatoso de piel y cervical *in situ*; esta frecuencia fue menor que la previamente reportada (IC 95% 3.7-11.4%).<sup>3</sup>

En el estudio de Pryor y cols., pacientes con LEG tratados con ciclofosfamida no tuvieron un riesgo global incrementado de malignidad, comparados con aquellos pacientes nunca tratados con dicho medicamento.<sup>41</sup>

### **Artritis Reumatoide (AR)**

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica, recurrente y sistémica de causa desconocida, que en su forma clásica lleva a una poliartropatía y un consecuente daño del cartílago y de las áreas que rodean al hueso.<sup>19,42</sup> Existen criterios diagnósticos bien establecidos para esta enfermedad.<sup>43</sup>

Los rasgos inmunológicos que caracterizan a esta patología son los siguientes: factores reumatoides (inmunoglobulinas con especificidad para el fragmento Fc de la IgG, las propiedades de factor reumatoide también se aprecian en la IgM monomérica, IgG e IgA); IgG e IgM monomérica y pentamérica, presentes en suero y líquido sinovial, y disminución del complemento en el líquido sinovial (cuando hay vasculitis activa).<sup>17,18</sup>

La AR se presenta en todos los países latinoamericanos. De acuerdo con información proporcionada en un estudio auspiciado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), entre 1978 y 1982 en Argentina, Brasil, Chile, México, Uruguay y Venezuela, la AR fue la segunda causa de consulta reumatológica. Estudios en Chile y Puerto Rico han demostrado que la frecuencia de la enfermedad es menor: 0.4 a 0.9%, en comparación con 2.5 a 2.7% en grupos caucásicos norteamericanos; además, se observó que la razón mujer:hombre es mayor: 4:1 vs 2-3:1 respectivamente.<sup>1</sup>

Algunos de los primeros estudios de seguimiento para cuantificar el número de casos nuevos de AR se realizaron en Seattle, Washington, donde se reportó una tasa de incidencia baja de AR en mujeres, comparada con lo que se esperaba (2.3 y 8.7 por 10 000 mujeres, respectivamente).<sup>44</sup>

En Estados Unidos, en un estudio realizado en la Clínica Mayo, en Rochester Minnesota, entre 1950 y 1974, se observó una tasa global de 2.9 por 10 000 habitantes, y la incidencia anual fue de 2 a 4 por 10 000 habitantes. Todos los estudios muestran un incremento en la razón mujer:hombre en prevalencia. En muchos de estos estudios las diferencias por sexo más grandes surgen en el grupo de 40 a 59 años de edad. Por otro lado, las mujeres sobrellevan mejor la enfermedad que los hombres; no obstante que a partir de los 50 años, el pronóstico es peor para las mujeres, lo que indica que los cambios hormonales en la menopausia pueden contribuir al cambio del pronóstico.<sup>42</sup>

La AR es otra de las enfermedades que se ha asociado con el desarrollo de cáncer. Los pacientes con AR tienen una tasa de malignidad similar a la de la población general, pero también un incremento en el riesgo de desarrollar neoplasias linfoproliferativas.<sup>45</sup> Un gran número de estudios epidemiológicos, incluso de incidencia y mortalidad, han intentado determinar si la AR está asociada con cáncer, particularmente linfoma no Hodgkin.<sup>46</sup>

Los pacientes con AR presentan un estado de hiperreactividad inmunológica que puede durar mucho tiempo, lo que favorece el uso de drogas citotóxicas, que incrementan el riesgo de neoplasias malignas en estos pacientes.<sup>47</sup>

Aunque el sistema inmune en la AR es generalmente un estado de hiperreactividad, puede demostrarse también una función deficiente. Esto ha sido claramente demostrado en estudios de linfocitos en sangre de pacientes con AR con infección *in vitro* por el virus Epstein Barr.<sup>48</sup>

En países donde se ha utilizado para fines de comparación a la población general, como en el caso de Holanda, se siguió por 25 años a 209 pacientes con AR. La incidencia de neoplasia fue la misma que en la población general, excepto para neoplasia linfoproliferativa. Otros estudios han mostrado incremento en las tasas de enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma y leucemia.<sup>49</sup>

En un estudio retrospectivo de 46 101 individuos con AR se encontró un RR de 2.7 para el desarrollo de neoplasia, comparado con la población general.<sup>6</sup> En 1958, Abbatt y Lea observaron un aumento en la incidencia de leucemia en pacientes con AR.<sup>50</sup>

En un estudio realizado en Michigan entre 1955 y 1974, se siguió a 2 867 pacientes con AR; de éstos, 17 desarrollaron neoplasia y la prevalencia fue de 0.6% ( $p < 0.005$ ). La edad promedio de los pacientes fue de 61.2 años. Nueve pacientes eran hombres y ocho mujeres. Al momento del diagnóstico de la neoplasia, los pacientes tuvieron en promedio 10 años con la AR. Todos recibieron tratamiento con corticosteroides. Las neoplasias detectadas en este estudio comprenden el mismo espectro histológico que el de la población general, sin sobresalir los tumores linfoproliferativos.<sup>53</sup>

En un estudio realizado en la Universidad de Saskatchewan, Canadá, de 1966 a 1974, se evaluó a 1 018 pacientes con AR; la tasa de mortalidad pareada por edad y sexo fue mayor que la de la población general. Las muertes observadas (233) fueron 67% más de las esperadas y 14.1% (31 muertes) estuvieron asociadas con neoplasia, comparadas con 22.8% en la población general. En cuanto al tipo de tumor, no hubo diferencias (colon, pulmón, mama, próstata, leucemia, ovario y estómago) ni con el tipo de tratamiento.<sup>51</sup>

Symmons y cols. publicaron un estudio en 20 pacientes con AR y cáncer linfoproliferativo, incluyendo nueve pacientes de la primera serie con diagnóstico de cáncer. El tiempo promedio entre el inicio de ambas enfermedades fue de 12.2 años. Ninguno de los pacientes recibió tratamiento con drogas citotóxicas (sales de oro y d-penicilamina) y concluyeron que pese a que existen múltiples tratamientos, este estudio no descarta a estas drogas como causa de malignidad.<sup>52</sup>

Renier y cols. en 1978 siguieron a 131 pacientes con AR durante por lo menos cuatro años y registraron 13 muertes por enfermedad maligna, de las cuales siete fueron por neoplasias hematológicas y el resto por tumores sólidos. Dieciocho de los 131 pacientes habían recibido clorambucil y posteriormente ciclofosfamida, y siete de los casos de cáncer se observaron en estos 18 pacientes.<sup>53</sup>

Kahn y cols., en 1979, utilizando los resultados de un estudio cooperativo retrospectivo, calcularon la incidencia de leucemia aguda durante y después de la terapia citotóxica. El estudio incluyó 2 006 pacientes, de los cuales 1 711 recibieron clorambucil y fueron seguidos durante uno a 13 años; 1 612 tenían AR y 12 desarrollaron leucemia. El lapso entre el inicio del tratamiento y la aparición de leucemia fue de  $5.7 \pm 2.9$  años. En este estudio no se vio ningún caso de leucemia en los pacientes que recibieron menos de un gramo de clorambucil y en quienes la duración del tratamiento fue menor de seis meses.<sup>54</sup>

Un total de 311 pacientes con AR fueron estudiados durante un periodo de 11 años. Doscientos catorce pacientes recibieron terapia citotóxica y 10 desarrollaron neoplasia,

mientras que de 97 que no recibieron esta terapia 10 presentaron cáncer. La incidencia de cáncer fue de 5 y 10% respetivamente. En este estudio se incrementó la evidencia de neoplasia en pacientes con AR, pero no se asoció con el tratamiento inmunosupresor.<sup>61</sup>

Para esclarecer la relación entre la terapia antirreumática con metotrexate y la malignidad hematológica, se realizó un estudio en la Clínica Mayo, donde se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con AR registrados de 1976 a 1992. Se registró un total de 16 263 pacientes con AR definitiva; se identificó a 39 pacientes que tenían AR, que eran tratados con una o más drogas antirreumáticas y subsecuentemente tuvieron malignidad hematológica. La edad promedio en el inicio de la AR fue de 49 años, con una edad promedio en el momento del diagnóstico de la neoplasia de 65 años. El intervalo promedio entre el inicio de la AR y el de la neoplasia fue de 15 años. Doce pacientes recibieron metotrexate antes del desarrollo de cáncer. El promedio de drogas utilizadas en el grupo tratado con metotrexate fue significativamente más alto: 3.3 comparado con 1.6 ( $p < 0.003$ ). Dado lo anterior, los datos no respaldan una relación entre el uso de metotrexate y el desarrollo de un tipo particular de malignidad hematológica; sin embargo, se observó una fuerte asociación entre el uso de agentes alquilantes y el desarrollo de síndrome mielodisplásico y leucemia aguda no linfocítica.<sup>55</sup>

Por otro lado, en una serie de 54 pacientes con AR tratados con ciclofosfamida, dos desarrollaron cáncer de vejiga.<sup>7</sup>

Prior en 1984, en una serie de 489 pacientes seguidos de 1964 a 1981, reportó seis casos de linfoma y ninguno de éstos había recibido azatioprina.<sup>56</sup> Pitt y cols. en 1986, reportaron tres pacientes con AR que desarrollaron neoplasia maligna (linfoma no Hodgkin difuso indiferenciado de células grandes, linfoma histiocítico y linfoma no Hodgkin inmunoblástico respectivamente); todos ellos tuvieron en común haber recibido azatioprina.<sup>57</sup>

La azatioprina fue la primer droga utilizada en AR grave en 1965 y posteriormente se reportaron linfomas espontáneos con el uso de este antimetabolito. Durante el periodo de 1965 a 1984, se detectaron 134 estudios de azatioprina, incluyendo 27 225 pacientes, de los cuales más de 5 400 tenían AR y recibieron el medicamento. Se identificaron 29 neoplasias, de las cuales cuatro eran linfomas. La tasa de neoplasia en estos pacientes fue de 5.4 por 1 000 personas tratadas con azatioprina.<sup>58-66</sup>

El advenimiento de la terapia inmunosupresora en el tratamiento de AR y otros padecimientos elevó el interés en la incidencia de cáncer en pacientes con estas enfermedades. Algunos estudios indican que la AR puede estar asociada con un incremento

en la incidencia de linfoma en ausencia de terapia inmunosupresora. Es poco probable que este punto de vista constituya una explicación satisfactoria. Primero, un exceso de 10 veces no es típico de AR en ausencia de drogas inmunosupresoras, y en el estudio de Isomaki y cols., integrado por 46 000 pacientes, el riesgo se incrementó sólo 2.7 veces. De acuerdo con esto, se puede interpretar que el uso de tales agentes produce un incremento adicional en el riesgo.<sup>67</sup>

Por otro lado, Symmons estudió a 20 pacientes con AR no tratados con drogas citotóxicas, quienes más tarde desarrollaron neoplasias linfoproliferativas. La edad promedio al inicio del linfoma fue de 62.1 años. El tiempo promedio entre el inicio de las dos enfermedades fue de 13.2 años y cinco de los 20 casos tuvieron enfermedad de Hodgkin.<sup>52</sup>

La asociación de AR con mieloma fue primeramente sugerida por Galli<sup>68</sup> y después confirmada por reportes de 11 casos adicionales.<sup>68</sup> Katusic y cols. reportaron cuatro casos de mieloma múltiple de una muestra de 517 pacientes con AR, y el RR en pacientes con AR fue cinco veces mayor en comparación con la población general.<sup>69</sup>

Laakso,<sup>70</sup> en 1 000 pacientes seguidos durante 10 años, encontró 10 casos de malignidad hematológica, de los cuales ocho habían sido tratados con sales de oro, y se compararon con pacientes con AR pareados por edad y sexo sin malignidad. Por otra parte, la incidencia de malignidad fue menor de lo esperado en una cohorte de 805 pacientes seguidos durante 12 años.<sup>51</sup> Asimismo, Symmons no encontró exceso en los índices de exposición a sales de oro en 20 casos de linfoma asociado con AR. No obstante, estos hallazgos se derivan de análisis de un limitado número de pacientes.<sup>52</sup>

Los problemas acerca de la posible inducción de malignidad en los pacientes de AR tratados con azatioprina permanecen sin resolver. Kinlen encontró un riesgo de linfoma no Hodgkin 13 veces mayor entre 436 pacientes con AR tratados con azatioprina, comparados con estadísticas basadas en la población general.<sup>71</sup> En otro estudio se comparó la incidencia de linfoma en 202 pacientes con AR tratados con azatioprina y 202 pacientes con AR sin azatioprina (seguidos por 20 años); se identificaron cuatro y dos linfomas respectivamente.<sup>72</sup>

Otro de los medicamentos que se han evaluado es la ciclofosfamida. Baker y cols. estudiaron a 119 pacientes con AR tratados con ciclofosfamida y 119 sin el agente, después de 11 años de instituido el tratamiento. Se observaron 37 neoplasias en los pacientes tratados con ciclofosfamida contra 17 en el grupo control ( $p < 0.05$ , RR 2.3). Las neoplasias hematológicas, de piel y de vejiga, explican el exceso en los pacientes tratados. A los 20 años de seguimiento el RR de cáncer para aquéllos tratados con ciclofosfamida fue de 1.5.<sup>73</sup>

Se estudió a 655 pacientes consecutivos con AR, quienes vivían en Osaka, Japón entre 1980 y 1989 y seguidos por 10 años. Los pacientes con AR y cáncer tuvieron una edad promedio de 63.9 años. El tiempo promedio entre el diagnóstico de AR y el de cáncer fue de 3.6 años. La incidencia total de cáncer en pacientes con AR fue ligeramente mayor con una razón de observados/esperados (O/E) de 1.38, pero no fue significativa. Sin embargo, en las mujeres, se demostró una incidencia de cáncer significativamente mayor que en la población general, con una razón de O/E de 1.71 (IC 95% 1.06-2.62). Por sitio anatómico se observó lo siguiente: cavidad bucal/faríngea (dos pacientes) y cáncer de tiroides (dos pacientes) mostraron una incidencia significativamente mayor en pacientes con AR que en la población general (0.5 y 0.22 pacientes), con una razón de O/E de 12.93 (IC 95% 1.45-46.47) y 8.9 (IC 95% 1.00-32.18), respectivamente en mujeres. Un riesgo mayor también se observó en cáncer uterino (cinco pacientes) comparados con la población general (1.83 pacientes), con una razón O/E de 2.74 (IC 95% 0.88-6.39); sin embargo, ésta no fue significativa. El presente estudio indica que las mujeres con AR en Japón tienen un riesgo alto de desarrollar cáncer. Cabe mencionar que los pacientes de este estudio no recibieron metotrexate o ciclofosfamida durante el periodo de seguimiento.<sup>67</sup>

Los registros médicos de todos los pacientes con AR diagnosticados en Rochester, Minnesota, fueron examinados de 1950 a 1975 para determinar cuántos de éstos tenían neoplasias malignas. Se estudió a 521 pacientes; el periodo de seguimiento varió de uno a 34.3 años. Al final del periodo de estudio se diagnosticaron neoplasias malignas en 112 pacientes. De los 84 restantes 23 tuvieron cáncer antes del diagnóstico de la AR. En 64 pacientes el cáncer se diagnosticó después de la AR. De las 93 neoplasias diagnosticadas (excluyendo cáncer de piel) en 23 se diagnosticó AR después del cáncer y en 70 fue subsecuente al de AR. El RR para el desarrollo de cáncer fue de 0.96 (IC 95% 0.7-1.3) para mujeres. Cuando el número de casos observados se comparó con el de esperados usando el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Iowa, el RR fue de 0.99 (IC 95% 0.6-1.5) para hombres y 1.12 (IC 95% 0.8-1.5) para las mujeres. Para ambos sexos, los casos observados de mieloma múltiple fueron cuatro comparados con 0.8 esperados con un RR de 5 (IC 95% 1.4-12.8). En conclusión, los resultados de este estudio no demostraron asociación alguna entre AR y la presentación subsecuente de cáncer en algún sitio, excepto para mieloma múltiple.<sup>69</sup>

En 1993 se publicó un estudio de cohorte retrospectiva en Saskatchewan, Canadá, con objeto de probar la hipótesis de que la AR incrementa el riesgo de desarrollar cáncer,

particularmente linfoma. La densidad de incidencia del total de cánceres ajustada por edad para las mujeres del grupo de AR mostró una baja incidencia del total de cánceres (8.2) no así en el caso de los hombres (22.4); este patrón se acentuó cuando se analizaron sólo los sujetos que fueron hospitalizados por reumatólogo. En contraste, para linfoma, leucemia o mieloma se observó que por sexo en el grupo de AR hubo una alta incidencia limitada a los pacientes hospitalizados por reumatólogos; en el caso de las mujeres fue de 1.26 para linfoma, leucemia y mieloma comparado con 0.80, incluyendo a todos los sujetos, lo mismo para linfoma y mieloma, y sólo para linfoma fue de 0.63 comparado con 0.40. Para los hombres, en el caso de linfoma, leucemia y mieloma fue de 2.68 comparado con 1.30 para todos los sujetos; lo mismo sucedió para linfoma y mieloma, así como para linfoma. Cuando la incidencia de linfoma/mieloma se controló por d-penicilamina o azatioprina la razón de densidad de incidencia asociada con AR disminuyó a 1.7 y 3.4 para el grupo completo de AR y para los hospitalizados por reumatólogo respectivamente.<sup>75</sup>

Numerosos estudios de cohorte de pacientes con AR han mostrado que el RR es de alrededor de uno para el total de cánceres; para linfoma es de 2.5<sup>67</sup> a 27<sup>58</sup> y de 2.5<sup>67</sup> a 5<sup>69</sup> para mieloma múltiple. Recientemente, se ha mostrado que los pacientes con AR con drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad comparados con la población general tienen un incremento en el riesgo de desarrollar desórdenes linfoproliferativos y mieloma de 8 veces.<sup>78</sup> En algunos estudios donde se ha controlado por el uso de drogas inmunosupresoras, se reporta un RR de linfoma en pacientes con AR de 13 vs 5 en la población general.<sup>69,67,76</sup>

La posibilidad de una asociación entre AR y neoplasias linfoproliferativas fue reportada por Lea en 1964,<sup>77</sup> quien revisó 1 356 registros de hombres de la fuerza armada, encontrando que más de la mitad tenía enfermedades reumáticas (de naturaleza no especificada) comparados con los controles.<sup>45</sup>

Posteriormente, Oleinick<sup>78</sup> en una revisión de la literatura inglesa, Miller<sup>79</sup> en un seguimiento de 264 pacientes y Owen<sup>80</sup> en una revisión de 196 pacientes con AR no encontraron asociación entre AR y neoplasias linfoproliferativas (4.1% tenía cáncer y el tipo de tumores fueron los mismos que los esperados en la población general).

En 1978, en un estudio de 131 pacientes con AR tratados con clorambucil y seguidos de cuatro a 12 años, se encontró que 10% de los pacientes desarrollaron malignidad; de éstos, siete (5%) correspondieron a linfoproliferativa. Tres recibían clorambucil y ciclofosfamida en forma simultánea.<sup>81</sup>

De 1965 a 1974 Farber y cols.<sup>82</sup> siguieron a 126 pacientes con AR tratados con ciclofosfamida y los compararon con 126 pacientes con AR pareados por edad y sexo. En forma similar en el estudio de Lewis,<sup>33</sup> de 311 pacientes con AR, sólo uno desarrolló linfoma no-Hodgkin y no recibió tratamiento inmunosupresor. En otro estudio, Balthus<sup>83</sup> siguió a 81 pacientes con AR (en promedio 6.5 años) tratados con ciclofosfamida, pareados por edad y sexo con 81 controles; en el grupo tratado ocurrieron 15 neoplasias (incluyendo tres linfoproliferativas) en comparación con cuatro en el grupo no tratado (no linfoproliferativas). Es importante mencionar que los pacientes en los tres estudios no fueron pareados por duración o gravedad de la enfermedad.<sup>45</sup>

De 1966 a 1974, se estudió a 1 018 pacientes mayores de 16 años con AR y que fueron vistos como pacientes internos y externos en la Unidad de Enfermedad Reumática, en la Universidad de Saskatchewan. La edad promedio fue de 51.8 años; la razón mujer:hombre fue de 2.2 :1.0. Los pacientes fueron clasificados en 805 con AR definitiva o clásica y 213 con AR probable. La duración promedio de la enfermedad fue de 10 años. Se presentó un incremento en las tasas de mortalidad específica por edad de 20 a 50% y el cáncer no se menciona como predictor asociado.<sup>51</sup>

Con estudios prospectivos longitudinales, los datos han fallado generalmente al querer demostrar la asociación de AR y malignidades específicas, aunque permanece una pregunta abierta respecto a alguna asociación de AR con linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia mieloide aguda; si acaso la asociación está presente, debe ser bastante pequeña.<sup>12</sup>

En otros estudios se ha encontrado un incremento en el riesgo de desarrollar linfoma después del tratamiento con azatioprina o ciclofosfamida,<sup>71</sup> sin embargo, en otros reportes se menciona que aun cuando el tratamiento con metotrexate es relativamente seguro en enfermedades reumáticas, investigaciones más recientes sugieren que las alteraciones en la supresión inmunológica pueden aumentar como consecuencia del uso del tratamiento.<sup>84,85</sup>

Se realizó un análisis de cohorte de la morbilidad por cáncer en una serie consecutiva de 489 pacientes con AR, vistos en un Centro Médico de Birmingham, Reino Unido entre 1964 y 1978 y seguidos hasta el 31 de diciembre de 1983. Se observaron 421 cánceres comparados con 31.13 esperados ( $p < 0.05$ ). Se observó un RR elevado para cánceres de tejido hematopoyético y linfático (11 observados, 1.27 esperados, RR 8.7,  $p < 0.001$ ). Del pequeño exceso de cánceres, se observó una significancia limitrofe ( $p < 0.05$ ). El exceso de linfosarcomas fue significativo ( $p < 0.001$ ) tanto en hombres como en mujeres. La enfermedad

de Hodgkin se presentó en dos hombres ( $p < 0.01$ ) y el exceso fue significativo aun cuando se combinaron los resultados para hombres y mujeres ( $p < 0.05$ ). Los dos casos de leucemia observados en mujeres tuvieron una significancia limítrofe ( $p < 0.05$ ), pero en combinación con los resultados en hombres, el exceso no fue estadísticamente significativo.<sup>14</sup>

Es evidente que el RR de cánceres linfáticos y hematopoyéticos en las series de Birmingham<sup>14</sup> fue de una magnitud mayor que el encontrado por Isomaki y cols.<sup>67</sup> Por ejemplo, el RR de linfosarcoma fue de 24 y 2.7 en Birmingham y Finlandia respectivamente. Ambos resultados, sin embargo, tienen un nivel de significancia alto ( $p = 0.001$ ). En el estudio de Birmingham,<sup>14</sup> el RR para cánceres linfáticos y hematopoyéticos en hombres fue de 7.3 veces y de 6.9 para las mujeres. En todos el nivel de significancia permaneció igual (9 observados, 1.27 esperados, RR 7.1,  $p < 0.001$ ). Un incremento del riesgo en el tiempo sugiere que la iniciación de estas neoplasias está relacionado posiblemente con el tratamiento de la AR. No hay evidencia consistente respecto a que el uso de drogas inmunosupresoras en estos pacientes provoque un incremento en la incidencia de tumores sólidos en la serie.

Moesman encontró que el cáncer es dos veces más frecuente en pacientes con AR que en la población general. Por otro lado, la proporción de neoplasias malignas como causa de muerte en pacientes con AR fue más baja que en los controles pareados por edad y sexo.<sup>86</sup>

Oleinick<sup>78</sup> estudió la literatura en inglés publicada hasta 1965 y reunió una serie de 951 pacientes con AR. No se encontró soporte para la hipótesis de un incremento en el riesgo de leucemia o linfoma en pacientes con AR. Miller encontró la misma prevalencia en pacientes con AR de tumores sólidos (0.42%) o neoplasias linfoproliferativas (0.38%) que en la población general americana.<sup>79</sup>

En un estudio realizado en Finlandia utilizando el Registro Nacional Finlandés, entre 1967 y 1973, se evaluó a 11 483 pacientes. La incidencia de neoplasias observada en ambos sexos fue mayor a la esperada en la población general. Se observaron 407 neoplasias en hombres vs 354.1 esperadas ( $p < 0.001$ ); por tipo de neoplasia, la incidencia de leucemia ( $p < 0.01$ ), linfoma ( $p < 0.01$ ), mieloma ( $p < 0.05$ ) y órganos respiratorios ( $p < 0.01$ ) fue significativamente mayor en hombres con AR que en población general masculina. En las mujeres, la incidencia de neoplasias malignas fue aproximadamente igual a la esperada; la incidencia de linfomas ( $p < 0.001$ ), mieloma ( $p < 0.001$ ) y enfermedad de Hodgkin ( $p < 0.001$ ) fue significativamente mayor en mujeres, mientras que la incidencia de cáncer de estómago y recto fue menor que la esperada. El número de casos esperados de leucemias, linfomas y

enfermedad de Hodgkin y mieloma en ambos sexos fue de 59.6 comparado con 130 casos observados ( $p < 0.001$ ).<sup>47,67</sup>

Se ha sugerido que en el estudio de la malignidad primaria múltiple se observa un incremento en la ocurrencia de cáncer en los pacientes con AR que podría estar ligado a la susceptibilidad del individuo a ambas enfermedades, factores de riesgo asociados, cambios en la AR que predisponen al cáncer, sesgos en la investigación, selección de los sujetos o el tratamiento utilizado para la AR. Todos estos factores deben considerarse antes de concluir que el tratamiento fue la causa.<sup>12,67</sup>

### **Esclerodermia (ED)**

La ED es una enfermedad de causa desconocida, caracterizada por un incremento anormal de depósito de colágena que afecta piel, articulaciones y órganos internos. El curso de la enfermedad es lentamente progresivo e incapacitante en forma crónica, pero puede evolucionar muy rápido y llevar a la muerte como consecuencia del daño a órganos internos.<sup>68,69</sup>

Actualmente los pacientes deben cubrir ciertos criterios para su diagnóstico.<sup>69</sup> La ED afecta frecuentemente al tejido pulmonar, que ocupa el segundo lugar (entre las vísceras comprometidas) después del esófago. Microscópicamente, las áreas involucradas tempranamente aparecen entre tejido pulmonar normal. Las lesiones tempranas incluyen congestión capilar, hiper celularidad de paredes alveolares, incremento en el tejido fibroso con *septum* alveolar y edema intersticial con fibrosis. La patogénesis de la enfermedad pulmonar en esclerodermia es poco conocida, pero varias líneas de investigación sugieren base patogénica común con fibrosis pulmonar idiopática.<sup>60</sup>

Muchas de las anomalías serológicas en pacientes con esclerodermia son autoanticuerpos celulares y antígenos de tejidos. La hipergamaglobulinemia es una anomalía frecuente en estos pacientes. En 70% de los casos presentan anticuerpos antinucleares (con patrón moteado o nucleolado) y antinucleolares. Treinta por ciento de los pacientes con afección troncal difusa tiene anticuerpos contra topoisomerasa (anticuerpos antiSci-70). La presencia de anticuerpos anticentrómero es mucho más frecuente en pacientes con síndrome de CREST.<sup>17,18,19</sup>

La ED es una enfermedad rara, aunque puede observarse en todo el mundo. En Estados Unidos la incidencia es de entre 2 y 10 por 1 000 000 de habitantes por año, con una

prevalencia de 30 a 230 casos por 1 000 000.<sup>91</sup> La ED es rara en niños y en hombres menores de 30 años; la incidencia se incrementa progresivamente con la edad, con un pico entre los 45 y 64 años. La prevalencia es de 4 a 12.5 casos por 1 000 000 de habitantes; es más frecuente en mujeres que en hombres (razón mujer:hombre 3:1) y no se ha reportado predominio racial.<sup>44,88</sup>

En Estados Unidos, en el periodo 1973-1982 se reportó una incidencia de 18.7 casos por 1 000 000 de habitantes por año.<sup>92</sup> En un estudio con base hospitalaria realizado en dos comunidades urbanas y usando una metodología similar, la razón de incidencia mujer:hombre fue de 2.9:1 y 3:1. En Tennessee se encontró una razón mujer:hombre de 15:1 y 1.8:1 para población de 20 a 44 años y de 45 y más años respectivamente. En la población general de Estados Unidos, la mortalidad por ED ajustada por edad se ha incrementado significativamente, de 2.68 en 1969 a 3.08 en 1977; esto probablemente sea el resultado de una mayor sospecha clínica de la enfermedad y sus complicaciones, además de su consideración como causa de muerte.<sup>88</sup>

Existen estudios donde se ha reportado una asociación entre ED y tumores carcinoides. El primer reporte de ED y cáncer pulmonar fue el de Zatuchini y cols.,<sup>93</sup> donde se estudiaron a tres pacientes que tenían las dos enfermedades.

En un estudio llevado a cabo en la Clínica Mayo por Duncan y Winkelman,<sup>94</sup> se observó un incremento en la incidencia de cáncer pulmonar en pacientes con ED, comparados con la población general. Autores como Roumm y cols.<sup>95</sup> y Medsger y Masi<sup>96</sup> también describieron un incremento en la incidencia de cáncer pulmonar; sin embargo, son estudios limitados por el restringido número de pacientes.

Peters-Golden y cols.<sup>97</sup> estudiaron a 71 pacientes con ED y fueron seguidos en promedio cinco años; durante el seguimiento se observaron tres casos de cáncer pulmonar, con una incidencia de cáncer pulmonar de 8.6 casos por 1 000 años-persona de seguimiento en comparación con 0.5 casos esperados por 1 000 años-persona en la población general. El riesgo relativo calculado fue de 16.5.

En otra investigación realizada en Pittsburgh, se evaluó a 262 pacientes con ED y se detectaron 14 neoplasias (5%) durante el periodo de seguimiento. Se realizó el análisis ajustando por edad y sexo; el número esperado fue de 7.72 (diferencia relativa de 1.81;  $p=0.05$ ). Este incremento en la diferencia relativa fue debido básicamente al incremento en el número de casos observados de cáncer pulmonar (diferencia relativa de 4.4;  $p<0.05$ ). La fibrosis pulmonar se encontró con mayor frecuencia en los pacientes con cáncer ( $p=0.05$ )

que en los que no lo presentaron; esta anomalía estuvo presente en los cuatro pacientes con cáncer pulmonar. Los resultados de este estudio sugieren un incremento en el riesgo de adquirir dicha neoplasia.<sup>98</sup>

Recientemente en Suecia, en un estudio de base poblacional, 233 pacientes con ED fueron seguidos por un promedio de 5.1 años. Se registró un incremento de la razón de incidencia estandarizada en todos los cánceres (razón de incidencia estandarizada 2.4), particularmente en cáncer de pulmón (razón de incidencia estandarizada 7.8) y linfoma no Hodgkin (razón de incidencia estandarizada 9.6); sin embargo, la predisposición de los pacientes con ED para desarrollar cáncer en los primeros cinco años de la enfermedad no es del todo clara.<sup>95</sup>

El cáncer pulmonar que se presenta en pacientes con ED se ha observado en pacientes con fibrosis pulmonar de larga evolución, pero no se ha asociado con tabaquismo o tratamiento inmunosupresor.<sup>95,96</sup>

En esta enfermedad, los cambios en la piel pueden ser similares a los que se presentan en el carcinoma de estómago y melanoma metastásico. Se ha mostrado una prevalencia de malignidad de 2.6 a 5%, incluyendo un incremento en las tasas de cáncer de pulmón, mama, tejido hematopoyético y neoplasias linfoproliferativas.<sup>94,97,98,99</sup>

Respecto al cáncer de mama en pacientes con ED, la incidencia no es mayor a la esperada en la población general; no obstante, ocurre en un tiempo relativamente cercano al inicio de la ED.<sup>95</sup>

### **Dermatomiositis-Polimiositis (DM-PM)**

La PM es una miopatía inflamatoria aguda o crónica de causa desconocida que afecta a los músculos; el término DM se aplica cuando además existe un eritema característico en la piel; puede presentarse a cualquier edad y las mujeres son dos veces más afectadas que los hombres.<sup>100,101</sup>

Para esta enfermedad, Bohan y Peter en 1975 establecieron los criterios para su diagnóstico.<sup>101,102</sup> Entre las alteraciones inmunológicas en los pacientes con DM-PM, es frecuente la hipergammaglobulinemia policlonal; los anticuerpos contra el antígeno nuclear Jo-1 se presentan en un número importante de estos pacientes, en particular aquéllos que tienen compromiso pulmonar; también pueden estar presentes los anticuerpos contra los antígenos nucleolares P-Scl y RNP.<sup>17</sup>

La DM-PM se considera una enfermedad rara (prevalencia de 1:12 000) y la mayoría de los pacientes responden a altas dosis de corticosteroides; aquéllos que no responden (15 a 25%) a este medicamento o cuando la dosis requerida es insegura, generalmente mejoran cuando se agrega un inmunosupresor como el clorambucil, ciclofosfamida, azatioprina o metotrexate.<sup>100</sup> La frecuencia de PM entre las miopatías inflamatorias se ha estimado entre 35 y 60% y la de DM entre 15 y 34%.<sup>101</sup>

Son muchos los estudios que sugieren un incremento en la frecuencia de neoplasia maligna en pacientes con PM y en especial con DM, con un rango que puede ir desde 6 hasta 60%, mismo que se incrementa con la edad; por otra parte, se estima que la frecuencia de cáncer en pacientes con DM o PM es mayor que la observada en otras ERA.<sup>101,104</sup>

Se dice que la asociación entre DM y neoplasia puede deberse a la alteración del sistema inmune (particularmente por la disminución de la función de las células asesinas naturales), lo que trae como resultado un impedimento en la capacidad de suprimir y eliminar la proliferación de células neoplásicas.<sup>19</sup>

La primera asociación entre DM y neoplasia fue reportada por Sertz en 1916 en pacientes con debilidad muscular, cambios en párpados y biopsia muscular con evidencia de miositis en forma conjunta con cáncer gástrico. En el mismo año, Kankeleit describió pacientes con DM y cáncer de mama.<sup>92,100</sup>

En 1951 se publicaron dos estudios: uno de Brunner y Lobraico<sup>105</sup> y otro de Schuermann.<sup>106</sup> Este último estimó que la incidencia de cáncer en los pacientes con DM era cinco veces mayor que en la población general.

En 1952, en una serie de 45 pacientes, Curtis y cols.<sup>107</sup> reportaron una incidencia de cáncer de 18%; más tarde y contrario a este resultado, Christianson y cols.<sup>108</sup> de la Clínica Mayo estudiaron retrospectivamente en 1956 a 270 pacientes, de los cuales sólo 7% estuvieron asociados a cáncer. En 1959, en una revisión de la literatura, Williams<sup>109</sup> encontró una incidencia de 15%. Subsecuentemente, Arundell,<sup>110</sup> de la Cleveland Clinic reportó en 1960 que de 35 pacientes, 35% se asociaron con malignidad.

Después de la publicación de los criterios diagnósticos (1975), Bohan y Peter<sup>101,102</sup> reportaron sus resultados en 153 pacientes con DM y PM. Este trabajo no sustentó un incremento en la frecuencia de cáncer en los pacientes con DM y PM (incidencia de 8.5%), pero fue muy criticado porque incluyó pacientes con síndromes de sobreposición.<sup>100</sup>

Por otra parte, Callen y cols.<sup>111</sup> estudiaron a 58 pacientes, quienes tenían criterios definitivos o probables para DM o PM, encontrando un incremento significativo en el riesgo de malignidad

en los pacientes con DM, comparados con los de PM o con otras enfermedades de la colágena. Estos hallazgos fueron sostenidos por varios investigadores: Vesterager y cols.<sup>112</sup> y Go y Rajan<sup>113</sup> encontraron, por separado, una incidencia de cáncer de 50% en series de pacientes con DM; Manchul y cols.<sup>114</sup> evaluaron a 71 pacientes con miositis (31 con DM y 40 con PM) y encontraron una incidencia de cáncer de 32% en pacientes con DM, comparada con 18% en pacientes con PM; Callen,<sup>115</sup> en un estudio prospectivo, evaluó a 26 pacientes, de los cuales 10 desarrollaron neoplasia (38%).

En la revisión de literatura, Barnes<sup>116</sup> reportó que los tumores más frecuentes fueron los de ovario y estómago en los pacientes con DM. Otros trabajos confirman que los tumores ginecológicos (particularmente el carcinoma de ovario) se han visto con mayor frecuencia de lo esperado. Callen y cols.<sup>111,115</sup> reportaron que el tipo de tumores que se observan son los mismos que en la población general.

La relación temporal entre la DM y el desarrollo de neoplasia puede ser muy variable; la DM puede preceder a la neoplasia, presentarse en forma simultánea o evidenciarse mucho después de que la neoplasia ha sido diagnosticada.<sup>100</sup>

Aunque la verdadera frecuencia de neoplasia en pacientes con DM y PM no es clara, en una revisión de 13 series publicadas se reportó desarrollo de neoplasia en 20.4% de pacientes con DM, 13.2% en pacientes con PM y 14.9% en pacientes con cualquiera de las dos enfermedades. Las diferencias entre las tasas observadas en DM y PM fueron estadísticamente significativas.<sup>100</sup>

En una investigación retrospectiva realizada de 1956 a 1975 en el Centro Médico de Michigan, se analizó a 140 pacientes en los cuales el diagnóstico de DM o PM fue confirmado utilizando los criterios de Bohan y Peter. Finalmente, el estudio consistió en 58 pacientes con diagnóstico definitivo o probable de DM (27) o PM (31). Entre los que desarrollaron neoplasia, siete tenían DM y uno PM, lo cual fue estadísticamente diferente ( $p < 0.05$ ). La edad promedio en el primer grupo fue de 55.2 y en el segundo de 29 años. El adenocarcinoma fue el tipo de neoplasia más común. Dos pacientes tuvieron cáncer de mama, dos de colon y en tres el sitio primario era desconocido. De los siete pacientes con DM, cinco desarrollaron cáncer durante el curso de la enfermedad; en tres simultáneamente se diagnosticaron las dos enfermedades. El diagnóstico previo de neoplasia sólo se documentó en un caso. Cuatro de los cinco pacientes murieron a consecuencia de la enfermedad metastásica. La frecuencia de neoplasias en pacientes con DM y PM fue mucho más alta que la observada en otras enfermedades del tejido conectivo en ese mismo Centro Médico (LEG 3.7% y AR 0.5%).<sup>111</sup>

En una serie constituida por 258 pacientes con DM asociada con neoplasia, se incluyeron pacientes de Estados Unidos, este y oeste de Europa, sur de América y Lejano Oriente. En estas series la edad promedio en el momento del diagnóstico de la miopatía fue de 52.61 años. La edad promedio en los hombres fue estadísticamente diferente a la de las mujeres ( $p=0.05$ ). Los pacientes con DM y cáncer tienden a ser más viejos que la población con DM en general ( $p<0.001$ ). En esta serie, 62.5% de los pacientes fueron mujeres y la razón por sexo se mantuvo prácticamente constante. El porcentaje de tumores asociados con DM y su frecuencia en la población general fue significativamente mayor en el caso de cáncer de ovario ( $p=0.001$ ), estómago ( $p=0.001$ ) y útero ( $p=0.01$ ); en el caso de cáncer de próstata, fue menor ( $p=0.05$ ). El porcentaje de cáncer en mujeres con DM, comparado con el de la población femenina general, fue mayor en el caso de cáncer de ovario ( $p=0.001$ ) y melanoma ( $p=0.001$ ), y menor en el de colon ( $p=0.05$ ). Por último, de los tumores más frecuentemente asociados con DM en hombres, comparados con los de la población masculina, el mayor porcentaje fue para cáncer de estómago ( $p=0.001$ ), linfoma ( $p=0.05$ ) y riñón ( $p=0.05$ ), y el menor para cáncer de colon ( $p=0.05$ ). En muchos casos, el diagnóstico de cáncer y DM se presentó en forma simultánea o con un tiempo relativamente corto entre uno y otro. Cuando el cáncer se descubrió al año de inicio de la miopatía, se asumió que podría ser una forma clínicamente oculta. Cuando estos casos se combinaron con aquéllos en los que se reportó un inicio simultáneo, se puede decir que 57% de los pacientes desarrollaron en forma simultánea las dos enfermedades. Si se agregan aquéllos que desarrollaron la DM al año del diagnóstico de cáncer, 76% muestran una relación temporal estrechamente razonable; no obstante, esto último debe tomarse con reserva.<sup>116</sup>

El concepto de un incremento en el riesgo de cáncer en pacientes con PM está arraigado, pero las publicaciones relacionadas se han limitado hasta hace poco a reportes de caso.<sup>116</sup> En 1985, un estudio de casos y controles realizado en Toronto, Canadá, demostró un incremento en el riesgo de cáncer anterior o concurrente con el diagnóstico de PM estadísticamente significativo.<sup>114</sup> En contraste, en 1986 un estudio de casos y controles en Rochester, Minnesota, falló al tratar de demostrar una correlación entre cáncer y PM.<sup>117</sup> En concordancia, ambos estudios observaron que los cánceres existentes fueron generalmente aparentes (más que ocultos) y no necesitaron un desarrollo extenso. Cualquier hallazgo que sugiera cáncer en pacientes con PM debe ser investigado tal como lo sería en cualquier otro tipo de pacientes.

En un estudio realizado por el Departamento de Dermatología del Hospital Henri-Mondor, en Créteil, Francia, los pacientes fueron vistos entre 1970 y 1986. De los 32 pacientes, 13 desarrollaron cáncer; el tiempo promedio de seguimiento fue de 41.5 meses. Los cánceres observados fueron: ginecológicos (cinco de mama, uno de ovario y uno de cérvix), gastrointestinales (uno de esófago, uno de estómago y uno de intestino) y otorrinolaringológicos (uno de laringe). Un paciente desarrolló un melanoma metastásico y en otro fue indiferenciado. La causa de la muerte en los pacientes con cáncer siempre fue la progresión del mismo. La supervivencia mostró una disminución cuando el cáncer fue asociado con DM ( $p=0.02$ ); específicamente, 74.6% de los pacientes murieron en los primeros dos años de seguimiento, cuando sólo 41.5% de los pacientes sin cáncer murieron después de siete años de seguimiento. El promedio de edad fue mayor en los pacientes con cáncer, en particular en hombres. La enfermedad es más frecuente en mujeres (2:1), pero el porcentaje de hombres se incrementa cuando se asocia con neoplasia. En este estudio, todas las neoplasias se sospecharon clínicamente desde el inicio. La asociación con cáncer fue más frecuente en pacientes ancianos, en especial hombres ( $p<0.05$ ). La necrosis cutánea fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con cáncer ( $p=0.05$ ), así como la tasa de sedimentación elevada ( $p=0.02$ ). Los últimos signos no son comúnmente reportados. En este estudio se confirma que el peor pronóstico se asocia a cáncer ( $p=0.02$ ), mayor edad ( $p=0.001$ ) y presencia de disfagia ( $p=0.038$ ). Sorprendentemente, las lesiones cutáneas extensas en tronco ( $p=0.002$ ) parecen estar asociadas significativamente con el curso fatal de la enfermedad.<sup>104</sup>

Por otra parte, en Suecia se realizó un estudio de base poblacional utilizando información recabada desde 1964 por el Consejo Nacional de Salud y Bienestar acerca de pacientes hospitalizados. Se identificó a 788 pacientes en quienes la PM o la DM fue registrada por primera vez entre 1964 a 1983. Trescientos noventa y dos pacientes tenían DM (145 hombres y 247 mujeres), con una edad media de 47 años, y 396 pacientes PM (168 hombres y 228 mujeres), con una edad media de 56 años. El promedio de seguimiento fue de 10.4 años para cáncer y 11.4 años para la muerte. Se analizó la cohorte de acuerdo con la enfermedad (DM o PM), sexo y tiempo de diagnóstico. Se excluyó a todos los pacientes con un cáncer diagnosticado durante su primera estadía en el hospital o un mes después de haber estado acudido al mismo. Entre los 396 pacientes con PM, 42 cánceres fueron diagnosticados en 37 pacientes (9%) al mismo tiempo o después de que fue diagnosticada la PM. El RR de cáncer fue 1.8 (95% IC, 1.1 a 2.7) para los hombres y 1.7 (95% IC, 1.0 a 2.5)

en las mujeres. Cuando fueron analizados sitios individuales de cáncer, se encontró un incremento significativo para cáncer de pulmón en hombres (RR, 5.6; 95% IC, 2.2 a 11.4). Para minimizar los efectos del tratamiento inmunosupresivo y citotóxico en el riesgo de desarrollar cáncer, el primer periodo de cinco años después del diagnóstico de PM fue considerado en forma separada. El RR de cáncer para este periodo fue de 2.4 (95% IC, 1.4 a 4.0) en los hombres y 1.8 (95% IC, 0.9 a 3.1) en las mujeres. El riesgo de cáncer no se incrementó significativamente en algún sitio en particular. Las razones de mortalidad para hombres y mujeres fueron 1.3 (95% IC, 1.0 a 1.6) y 1.1 (95% IC, 0.9 a 1.3) respectivamente. La principal causa de muerte fue cáncer en 24 de estos pacientes (14%) (razón de mortalidad, 0.9; 95% IC, 0.6 a 1.4). Veintidós (13%) murieron de PM, y 77 (46%) de enfermedades circulatorias.<sup>92</sup>

Entre los 392 pacientes con DM, 61 cánceres fueron diagnosticados en 59 pacientes (15%) al mismo tiempo o después que la DM. El RR de cáncer fue 2.4 (95% IC, 1.6 a 3.6) en los hombres y 3.4 (95% IC, 2.4 a 4.7) en las mujeres. En el periodo de cinco años después del diagnóstico de DM el RR de cáncer para los pacientes varones con DM fue de 4.4 (95% IC, 3.0 a 7.5), y para las mujeres fue de 4.8 (95% IC, 4.3 a 9.0). Las razones de mortalidad por sexo fueron 1.5 (95% IC, 1.2 a 2.0) para hombres y 2.1 (95% IC, 1.7 a 2.5) para mujeres. La principal causa de muerte fue cáncer en 67 de estos pacientes (40%) (razón de mortalidad, 3.8; 95% IC 2.9 a 4.8). Diecisiete (10%) murieron de DM, y 44 (26%) de enfermedades circulatorias.<sup>92</sup>

En el estudio de Suecia,<sup>92</sup> se encontró un incremento significativo en la incidencia de cáncer en pacientes hombres y mujeres con PM. Hubo un claro incremento en el número de cánceres en pacientes con DM, especialmente en las mujeres. La mortalidad aumentó de manera notable en los hombres con PM, pero no en las mujeres. La mortalidad se incrementó claramente en los pacientes con DM, particularmente en las mujeres, en quienes el riesgo fue doble. Cuando se consideró la mortalidad por cáncer, sólo los pacientes con DM tuvieron un riesgo incrementado de morir por cáncer.

Por otro lado, se menciona que el pronóstico de la DM generalmente empeora cuando se asocia con cáncer. En un estudio llevado a cabo por Basset y cols,<sup>103</sup> se analizaron 32 adultos con DM, para definir signos predictivos de cáncer y establecer factores pronósticos de acuerdo con la sobrevivencia de los pacientes. La asociación con neoplasia se presentó en 41% de los pacientes; la tasa de mortalidad a siete años fue de 52%, y fue más alta en pacientes con cáncer.

La tasa de mortalidad para DM citada en la literatura es variable; Bohan y cols.<sup>118</sup> en 153 pacientes con DM o PM reportaron 14%; O'Leary y Waismann<sup>119</sup> 50%. Más recientemente, Benbassat<sup>120</sup> reportó una mortalidad de 30%. Respecto de la tasa de mortalidad a cinco años en PM asociada con cáncer, es de alrededor de 20%.<sup>119</sup>

Por otra parte, en un estudio retrospectivo, realizado en el estado de Nueva York, se evaluaron 27 pacientes con DM y PM, utilizando los criterios preliminares de Bohan y Peter<sup>101,102</sup> para ambas enfermedades. La edad promedio de los pacientes fue de 59 años; el tiempo promedio de seguimiento fue de 4.5 años. Tuvieron PM 41% de los pacientes y 22% DM, 7.4% asociado con malignidad y 30% con síndromes de sobreposición (ocho pacientes: cuatro con ED, dos con LEG y dos con AR).<sup>122</sup>

En general, la tasa de supervivencia de los pacientes con DM y PM a los cinco años va de 40 a 86%; sin embargo, la calidad de vida a menudo empeora, por los efectos y las complicaciones debidas a los medicamentos. No se ha observado que la combinación de un agente alquelante con un antimetabolito, particularmente a dosis bajas, aumente o potencialice la toxicidad individual o aditiva. No obstante, la propuesta es que se disminuya gradualmente la dosis y frecuencia de los medicamentos para minimizar tanto los efectos como el riesgo de oncogénesis.<sup>103,123</sup>

Tanto la DM como la PM son enfermedades de baja frecuencia, por lo cual resulta difícil que los centros de primer nivel de atención acumulen un número considerable de este tipo de pacientes y menos aún que tengan cáncer, ya que la probabilidad de que sean remitidos a un nivel de atención más sofisticado es mayor a la de pacientes con otros diagnósticos.<sup>92</sup>

### **Síndrome de Sjögren Primario (SSP)**

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad sistémica autoinmune de las glándulas exócrinas, que incluye en forma particular glándulas lagrimales y salivales; se caracteriza por resequedad de ojos (queratoconjuntivitis *sicca*) y de la boca (xerostomía).<sup>17,18,124</sup> La enfermedad puede ser primaria (cuando se presenta sola) o secundaria (cuando se asocia con otra ERA).<sup>125,126</sup> Los criterios para el diagnóstico de SSP, fueron propuestos por Fox y colaboradores.<sup>124</sup>

Las causas específicas del SS permanecen oscuras, pero las teorías de patogénesis deben explicar: 1. La localización primaria de la respuesta inmune de las células T en las glándulas lagrimales y salivales; 2. La presencia de autoanticuerpos circulantes hacia antígenos no

específicos del órgano que indica una aparente falla de mecanismos de "autotolerancia"; 3. La frecuencia incrementada de alelos HLA en pacientes con SS caucásicos y de alelos diferentes en otros grupos étnicos; 4. La reactivación del virus de Epstein-Barr en glándulas salivales y lagrimales de pacientes con SS; 5. La función linfocítica anormal *in vitro* en algunos pacientes con SS.<sup>127</sup>

Respecto de las características inmunológicas de este padecimiento, 50% de los sujetos presentan hipergammaglobulinemia policlonal, algunos pacientes desarrollan paraproteinemia monoclonal IgM, generalmente de tipo *kappa*. El ANA en patrón homogéneo o de puntos, se encuentra en 70% de los pacientes; muchos de estos se dirigen contra antígenos nucleares extraíbles por ácido. Los anticuerpos contra uno de los antígenos denominado SS-B (anti-La) son relativamente específicos para pacientes con SSP; un segundo antígeno es el SS-A (anti-Ro) puede encontrarse en el síndrome de Sjögren solo o asociado con SLE. Entre las anomalías celulares, 30% de los pacientes tienen una disminución de las respuestas de linfocitos a estimulación por mitógenos. En cuanto a los estudios de HLA, sugieren una predisposición genética para el desarrollo del síndrome de Sjögren; la prevalencia de HLA-DR3 y HLA-B8 está aumentada en personas con SSP o síndrome de Sjögren con LEG.<sup>17,18</sup>

El SS tiene una distribución mundial. En Estados Unidos, el SS ocurre en población caucásica, negra y mexicana. Más de 90% de los pacientes son mujeres con una edad promedio de 50 años en el momento del diagnóstico.<sup>128</sup> En 1984 Fox y cols.<sup>129</sup> estudiaron a 200 pacientes con SSP de los cuales 180 eran mujeres y tenían una edad promedio al inicio de la enfermedad de 54 años.

El SS es particularmente importante entre las enfermedades autoinmunes por dos razones: primero, entre uno o dos millones de individuos en Estados Unidos son afectados por el padecimiento; segundo, puede presentarse como una enfermedad autoinmune asociada a un linfoma maligno.<sup>128</sup>

El SSP generalmente se presenta con un desarrollo más rápido de sequedad oral y ocular grave, a menudo acompañada de parotiditis episódica, en pacientes, por lo demás, en buen estado.<sup>128</sup>

Una importante proporción de pacientes con síndrome de Sjögren entre dos y 26 años de evolución, pueden presentar desórdenes linfoproliferativos malignos, tales como linfoma de células B, pseudolinfoma o mieloma múltiple.<sup>130</sup>

Por otro lado, una glándula parótida particularmente dura o nodular, así como el aumento de tamaño del ganglio linfático cervical u otro ganglio, sugieren un linfoma maligno o un

seudolinfoma. En 5 o 10% de los pacientes, incluso después de dos décadas de enfermedad benigna, se desarrolla una extensión de linfoproliferación a sitios extraglandulares como pulmón, riñón, nodos linfáticos, piel, tracto gastrointestinal y médula ósea. El crecimiento persistente de la glándula parótida puede también sugerir linfoma. Cuando tal linfoproliferación extraglandular ocurre, la enfermedad puede simular francos desórdenes malignos linfoproliferativos, como macroglobulinemia de Waldenström o linfoma no Hodgkin.<sup>128</sup>

En el seudolinfoma, el sitio de linfoproliferación extraglandular determina la presentación clínica. La notable linfadenopatía regional puede ser el rasgo clínico predominante. Otra forma de infiltración linfoide extraglandular en SS es de modo notorio histológicamente maligna y permite hacer el diagnóstico específico de linfoma. Estas lesiones pueden también aparecer después de varios años de enfermedad aparentemente benigna, y pueden estar o no precedidas de un seudolinfoma, siendo a menudo resistentes al tratamiento. Aunque el diagnóstico histológico puede variar, el linfoma generalmente pertenece a las células B y con frecuencia contiene inmunoglobulina intracelular (IgM-k). Una baja concentración de IgM puede ser un antecedente del desarrollo de linfoproliferación maligna y signo de mal pronóstico.<sup>128</sup>

Los infiltrados linfoides extraglandulares son en general de dos tipos: pueden ser altamente pleomórficos e incluir linfocitos grandes y pequeños, células plasmáticas y células reticulares. En un ganglio linfático, las células pueden estar distorsionadas en su arquitectura y extenderse más allá de la cápsula, por lo tanto, la diferenciación entre las lesiones benignas y malignas se dificulta. El término seudolinfoma se utiliza cuando las lesiones muestran un tumor con células linfoides ligadas a él pero no cumplen los criterios histológicos de malignidad.<sup>128</sup>

Algunos pacientes con SSP mueren por neoplasia linfoide con una gran variabilidad histológica. En muchos linfomas malignos se ha encontrado IgM citoplásmica e inmunoglobulina tipo K; esta observación es una evidencia de que los linfomas tienen origen en las células B, independientemente de su tipo, grado histológico y tipo de diferenciación. Por lo anterior, en algunos pacientes las lesiones linfoproliferativas pueden progresar de un infiltrado policlonal a una neoplasia de células linfoides.<sup>130</sup>

El primer reporte de un paciente con SSP que desarrolló linfoma no Hodgkin fue en 1951. La importancia de esta asociación fue reconocida por Tal y Bunim<sup>128</sup> en 1964; describieron brevemente cuatro casos estudiados con SS y que desarrollaron cáncer. Todos los pacientes eran mujeres blancas con una edad de 49 a 64 años, con una duración de la enfermedad de dos a 26 años y que desarrollaron las siguientes neoplasias: sarcoma de células reticulares

(tres) y linfoma maligno (una). Por la secuencia de eventos patológicos clínicos en los casos descritos, puede inferirse que la ocurrencia de SS y la asociación con el estado de hiperreactividad inmunológica preceden por varios años al desarrollo de linfoma maligno. Entre las enfermedades autoinmunes (del tejido conectivo), el SS tiene una frecuencia especialmente elevada de linfoma maligno.

Respecto del SS, en una revisión de 138 pacientes, 21 tuvieron biopsia de un nodo linfoide crecido o de infiltrado linfoide extranodal. En ocho casos se encontró linfoma maligno;<sup>132</sup> en otro estudio, se incluyeron 200 pacientes, seguidos por más de cinco años; 14 desarrollaron linfoma no Hodgkin, todos de origen celular.<sup>133</sup> Estos datos sugieren que el linfoma maligno en SS tiene múltiples procesos donde la policlonalidad es seguida de monoclonalidad y finalmente por traslocación cromosómica.<sup>132</sup> La progresión del pseudolinfoma hacia malignidad incluye la disminución sérica de IgM y la desaparición del factor reumatoide; ambos pueden estar elevados en el pseudolinfoma.<sup>133</sup>

La transición de una proliferación autoinmune a una transformación maligna puede pasar por múltiples procesos con una subpoblación de clonas de células B seleccionadas en los pacientes con SSP. Los resultados sugieren que la linfoproliferación en SSP es un proceso altamente selectivo, y que los anticuerpos Cross-Reactive Idiotypes (anti-CRI) pueden ser utilizados para el diagnóstico temprano y la modulación de la linfoproliferación en SSP.<sup>125</sup>

Se ha estimado que el riesgo relativo (RR) de estos pacientes para desarrollar linfoma no Hodgkin es 44 veces mayor que en la población general, y que este riesgo es prácticamente el mismo en SSS. En los Institutos Nacionales de Salud (NIH) se estimó el RR de desarrollar linfoma en 136 pacientes con SSP; el análisis se limitó a mujeres, quienes fueron seguidas un total de 1098.7 años-persona, por un promedio de 8.1 años por paciente. Para la fecha de corte se sabía de 67 pacientes vivas (49.3%); 55 habían muerto (40.4%) y 14 (10.3%) se perdieron en el seguimiento. El riesgo de linfoma no varió de acuerdo con edad. El riesgo para los pacientes con síndrome *sicca* con AR (RR=42.9) y sólo con síndrome *sicca* (RR=44.4) fue similar. Los pacientes con síndrome *sicca* tienen un marcado incremento de riesgo de un tipo específico de malignidad: linfoma no Hodgkin. Los factores que pueden ser considerados como causas posibles del incremento en el riesgo de linfoma son elementos intrínsecos de la enfermedad y extrínsecos, tales como radiación ionizante y drogas citotóxicas.<sup>134</sup>

Por otra parte; en Glasgow, Whaley y cols.<sup>135</sup> no encontraron una prevalencia tan incrementada. Estas discrepancias pueden atribuirse a varios factores, incluyendo el número relativamente pequeño de pacientes reportados con linfoma; no obstante, estas diferencias

pueden reflejar también la dificultad de distinguir el linfoma de los infiltrados extensivos debidos a SS "benigno" o a pseudolinfoma.<sup>136</sup> Los linfomas en pacientes con SS son predominantemente tumores no Hodgkin de células B (IgM-k) que surgen en los ganglios cervicales. Otras formas de proliferación linfoide no maligna en pacientes con SSP incluyen timoma y linfadenopatía angioinmunoblástica.<sup>137</sup> En ambas, se observa una alta frecuencia de progresión a linfoma.

El periodo entre el inicio de la enfermedad y el desarrollo de neoplasia puede ser mayor de 20 años.<sup>138</sup>

Miyazaki y cols.<sup>139</sup> en una serie de 120 pacientes con SSP y que tuvieron pseudolinfoma o linfoma no torácico, ocho tuvieron linfoma. La experiencia de Kelly y cols.<sup>140</sup> en una serie de 100 pacientes con SSP fue similar: no encontraron linfomas o pseudolinfomas.<sup>141</sup>

En varios pacientes con SS, se ha tenido la oportunidad de comparar rearreglos de ADN de biopsias seriadas pertenecientes al mismo paciente. Los linfomas en pacientes con SS no representan una simple expansión clonal de las clonas presentes en la biopsia del prelinfoma. Estos resultados sugieren múltiples eventos en la transición de un estado de autoinmunidad al de linfoma. Durante el estado de prelinfoma, múltiples clonas pequeñas experimentan una expansión transitoria, quizá en respuesta a antígenos específicos o citoquinas. Un segundo evento, quizá una alteración cariotípica, ocurre subsecuentemente y lleva a una expansión neoplásica de un clón particular de células B o T.<sup>142,143</sup>

Se han reportado linfomas y pseudolinfomas pulmonares y mediastinales que representan problemas en el diagnóstico, en especial en aquéllos que afectan el parénquima pulmonar, cuando se tiene que hacer la diferenciación de la neumonitis intersticial linfocítica.<sup>141</sup>

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la asociación de enfermedades reumáticas autoinmunes (ERA) como LEG, AR, ED, DM-PM y SSP y el desarrollo de neoplasias malignas, se han involucrado factores como el tratamiento (corticosteroides, inmunosupresores o la combinación de ambos) incluyendo el tipo de droga, tiempo y dosis administrada.

Hasta donde sabemos, en México no se tienen datos de incidencia de ERA y su asociación con neoplasias malignas; no obstante, se cuenta con porcentajes de linfomas y leucemias (las neoplasias linfoproliferativas más frecuentemente asociadas a las enfermedades reumáticas autoinmunes en estudio), así como con información de tumores sólidos.

Para tener un panorama general del tipo de neoplasias más frecuentes en nuestro país, se mencionan algunos resultados del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México (RHNM) correspondientes a los años 1994 y 1995.

De acuerdo con el RHNM, en 1994 se reportó un total de 62 675 casos nuevos de neoplasia maligna. Por sexo, 22 131 neoplasias correspondieron al masculino y 40 544 al femenino. Por topografía general, las neoplasias linfoproliferativas (linfomas, leucemias y mielomas) se ubicaron en el tercer lugar con 4 966 casos, lo cual corresponde a 7.9% del total de neoplasias. En los hombres dichas neoplasias se ubicaron en el segundo lugar con 2 789 casos (12.6%), en tanto que en las mujeres se situaron en el tercero con 2 177 casos (5.4%).

En cuanto a los tumores sólidos reportados en 1994, en forma general, los cuatro primeros diagnósticos correspondieron a cáncer cérvico uterino con 14 554 casos (23.2%), cáncer de mama con 6 406 (10.2%), cáncer de próstata con 3 071 (4.9%) y cáncer de estómago con 2 343 casos (3.7%). Por sexo, en el caso de los hombres, los dos tipos de neoplasias más frecuentes fueron el cáncer de próstata (13.9%) y el de estómago (6.1%). En el caso de las mujeres, los más importantes fueron el cáncer cérvico uterino (35.9%) y el de mama (15.8%).

Respecto al diagnóstico histopatológico, 8.9% (5 599) correspondieron a neoplasias linfoproliferativas (linfoma no Hodgkin, leucemia aguda, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica, otras leucemias y mielomas), situándose en el cuarto lugar de todos los diagnósticos.<sup>144</sup>

En 1995 el RHNM registró un total de 73 299 casos nuevos de cáncer, por sexo, 25 843 neoplasias correspondieron al sexo masculino y 47 457 al sexo femenino. Por topografía general las neoplasias linfoproliferativas se ubicaron en tercer lugar con 4 241 casos (5.8%); en los hombres las neoplasias linfoproliferativas se ubicaron en el segundo lugar con 2 393

casos (9.3%), mientras que en las mujeres se situaron en el décimo primer lugar con 1 848 casos (3.9%).

Respecto de los tumores sólidos reportados en total para 1995, los cuatro primeros diagnósticos correspondieron a cáncer cérvico uterino con 15 749 casos (21.5%), cáncer de mama con 7 791 (10.6%), cáncer de próstata con 3 674 (5%) y cáncer de estómago con 2 878 casos (3.9%). Por sexo, en el caso de los hombres, los dos tipos de neoplasias más frecuentes fueron el cáncer de próstata (14.2%) y el de estómago (6.3%). Para las mujeres, los más frecuentes fueron el cáncer cérvico uterino (33.2%) y cáncer de mama (16.4%).

En cuanto al diagnóstico histopatológico 6.7% (4 894) correspondieron a neoplasias linfoproliferativas (linfoma no Hodgkin, leucemia aguda, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica, otras leucemias y mielomas), situándose en el cuarto lugar de todos los diagnósticos.<sup>145</sup>

En la literatura mundial existen pocos estudios con un número de pacientes suficiente, donde se haya cuantificado el riesgo de desarrollar neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido en pacientes con diferentes ERA. En relación con los pocos trabajos que han abordado el problema, existe controversia en la asociación, debido fundamentalmente tamaños de muestra insuficientes.

Dado lo anterior, se planteó la siguiente pregunta: ¿existen diferencias en la magnitud del riesgo de desarrollar neoplasias linfoproliferativas o tumores sólidos entre los pacientes que padecen diferentes ERA?

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

Como se ha apuntado, son pocos los estudios en la literatura donde se compara el riesgo de incidencia de neoplasia maligna en ERA. Lo anterior es debido básicamente al tamaño de muestra pequeños, por lo que se han tenido que reunir pacientes de distintos estudios, para obtener un número adecuado. Por otra parte, en muchos casos se ha sugerido una evaluación exhaustiva del tipo de tratamiento recibido, que es uno de los factores involucrados en el desarrollo de cierto tipo de neoplasias.

Hasta el momento, no hay estudios en México que evalúen si existe o no la asociación entre neoplasias linfoproliferativas o tumores sólidos y ERA, de modo que éste es un primer acercamiento al problema en población mexicana.

El conocimiento de la relación hipotetizada permite una mayor comprensión de la

casos (9.3%), mientras que en las mujeres se situaron en el décimo primer lugar con 1 848 casos (3.9%).

Respecto de los tumores sólidos reportados en total para 1995, los cuatro primeros diagnósticos correspondieron a cáncer cérvico uterino con 15 749 casos (21.5%), cáncer de mama con 7 791 (10.6%), cáncer de próstata con 3 674 (5%) y cáncer de estómago con 2 878 casos (3.9%). Por sexo, en el caso de los hombres, los dos tipos de neoplasias más frecuentes fueron el cáncer de próstata (14.2%) y el de estómago (6.3%). Para las mujeres, los más frecuentes fueron el cáncer cérvico uterino (33.2%) y cáncer de mama (16.4%).

En cuanto al diagnóstico histopatológico 6.7% (4 894) correspondieron a neoplasias linfoproliferativas (linfoma no Hodgkin, leucemia aguda, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica, otras leucemias y mielomas), situándose en el cuarto lugar de todos los diagnósticos.<sup>145</sup>

En la literatura mundial existen pocos estudios con un número de pacientes suficiente, donde se haya cuantificado el riesgo de desarrollar neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido en pacientes con diferentes ERA. En relación con los pocos trabajos que han abordado el problema, existe controversia en la asociación, debido fundamentalmente tamaños de muestra insuficientes.

Dado lo anterior, se planteó la siguiente pregunta: ¿existen diferencias en la magnitud del riesgo de desarrollar neoplasias linfoproliferativas o tumores sólidos entre los pacientes que padecen diferentes ERA?

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

Como se ha apuntado, son pocos los estudios en la literatura donde se compara el riesgo de incidencia de neoplasia maligna en ERA. Lo anterior es debido básicamente al tamaño de muestra pequeños, por lo que se han tenido que reunir pacientes de distintos estudios, para obtener un número adecuado. Por otra parte, en muchos casos se ha sugerido una evaluación exhaustiva del tipo de tratamiento recibido, que es uno de los factores involucrados en el desarrollo de cierto tipo de neoplasias.

Hasta el momento, no hay estudios en México que evalúen si existe o no la asociación entre neoplasias linfoproliferativas o tumores sólidos y ERA, de modo que éste es un primer acercamiento al problema en población mexicana.

El conocimiento de la relación hipotetizada permite una mayor comprensión de la

evolución y pronóstico de los pacientes con las ERA consideradas y su relación con el desarrollo de neoplasias potencialmente fatales. Una vez probada la hipótesis general, contamos con un elemento de juicio para advertir al médico y su paciente ante la eventualidad de una neoplasia (dependiendo de la ERA), con objeto de establecer un diagnóstico y tratamiento oportunos.

## **5. OBJETIVO GENERAL**

Cuantificar y comparar la magnitud relativa entre los riesgos de desarrollar neoplasias linfoproliferativas o tumores sólidos en los pacientes con LEG, AR, ED, DM-PM y SSP.

### **5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Evaluar si existe asociación entre el tiempo total promedio de tratamiento con corticosteroides, inmunosupresores o la combinación de ambos y el desarrollo de neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido en las ERA en estudio, con la finalidad de controlar su efecto en la estimación de los riesgos.
2. Determinar si los periodos de actividad clínica de las ERA en estudio se asocian con una mayor probabilidad de desarrollar neoplasias linfoproliferativas o tumores sólidos, con la finalidad de controlar su efecto en la estimación de los riesgos.

## **6. HIPÓTESIS GENERAL**

La magnitud relativa entre los riesgos de desarrollar neoplasias linfoproliferativas o tumores sólidos es diferente dependiendo de la ERA que se evalúe.

### **6.1 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS**

1. La probabilidad de desarrollar una neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido en pacientes con ERA es independiente del tiempo promedio de tratamiento con corticosteroides, inmunosupresores o la combinación de ambos.

evolución y pronóstico de los pacientes con las ERA consideradas y su relación con el desarrollo de neoplasias potencialmente fatales. Una vez probada la hipótesis general, contamos con un elemento de juicio para advertir al médico y su paciente ante la eventualidad de una neoplasia (dependiendo de la ERA), con objeto de establecer un diagnóstico y tratamiento oportunos.

## **5. OBJETIVO GENERAL**

Cuantificar y comparar la magnitud relativa entre los riesgos de desarrollar neoplasias linfoproliferativas o tumores sólidos en los pacientes con LEG, AR, ED, DM-PM y SSP.

### **5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Evaluar si existe asociación entre el tiempo total promedio de tratamiento con corticosteroides, inmunosupresores o la combinación de ambos y el desarrollo de neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido en las ERA en estudio, con la finalidad de controlar su efecto en la estimación de los riesgos.
2. Determinar si los periodos de actividad clínica de las ERA en estudio se asocian con una mayor probabilidad de desarrollar neoplasias linfoproliferativas o tumores sólidos, con la finalidad de controlar su efecto en la estimación de los riesgos.

## **6. HIPÓTESIS GENERAL**

La magnitud relativa entre los riesgos de desarrollar neoplasias linfoproliferativas o tumores sólidos es diferente dependiendo de la ERA que se evalúe.

### **6.1 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS**

1. La probabilidad de desarrollar una neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido en pacientes con ERA es independiente del tiempo promedio de tratamiento con corticosteroides, inmunosupresores o la combinación de ambos.

evolución y pronóstico de los pacientes con las ERA consideradas y su relación con el desarrollo de neoplasias potencialmente fatales. Una vez probada la hipótesis general, contamos con un elemento de juicio para advertir al médico y su paciente ante la eventualidad de una neoplasia (dependiendo de la ERA), con objeto de establecer un diagnóstico y tratamiento oportunos.

## **5. OBJETIVO GENERAL**

Cuantificar y comparar la magnitud relativa entre los riesgos de desarrollar neoplasias linfoproliferativas o tumores sólidos en los pacientes con LEG, AR, ED, DM-PM y SSP.

### **5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Evaluar si existe asociación entre el tiempo total promedio de tratamiento con corticosteroides, inmunosupresores o la combinación de ambos y el desarrollo de neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido en las ERA en estudio, con la finalidad de controlar su efecto en la estimación de los riesgos.
2. Determinar si los periodos de actividad clínica de las ERA en estudio se asocian con una mayor probabilidad de desarrollar neoplasias linfoproliferativas o tumores sólidos, con la finalidad de controlar su efecto en la estimación de los riesgos.

## **6. HIPÓTESIS GENERAL**

La magnitud relativa entre los riesgos de desarrollar neoplasias linfoproliferativas o tumores sólidos es diferente dependiendo de la ERA que se evalúe.

### **6.1 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS**

1. La probabilidad de desarrollar una neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido en pacientes con ERA es independiente del tiempo promedio de tratamiento con corticosteroides, inmunosupresores o la combinación de ambos.

2. La probabilidad de desarrollar una neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido en los pacientes con ERA es independiente del tiempo promedio de actividad clínica de cada una de ellas.

## **7. METODOLOGÍA**

### **7.1 DISEÑO**

El presente trabajo es un estudio de casos y controles pareado con múltiples controles por caso.<sup>146,147</sup> Tanto los casos como los controles se tomaron del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INNSZ). Los casos fueron incidentes.

### **7.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO**

La población de estudio quedó constituida por todos aquellos pacientes atendidos en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" en el periodo comprendido entre enero de 1964 y enero de 1996, cuyo diagnóstico de ERA se realizó o confirmó en el propio Instituto. Las enfermedades incluidas fueron: Lupus Eritematoso Generalizado (LEG), Artritis Reumatoide (AR), Esclerodermia (ED), Dermatomiositis-Polmiositis (DM-PM) y Síndrome de Sjögren Primario (SSP). Inicialmente se consideró incluir pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC); sin embargo, durante el estudio no se identificó ningún paciente con dicha patología y neoplasia.

### **7.3 DEFINICIÓN DE CASO Y CONTROL**

A partir de la población fuente, se conformaron los grupos de casos y controles. Los casos fueron pacientes con ERA que desarrollaron neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido; los controles fueron pacientes con ERA que no tuvieron neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido hasta el momento de la evaluación.

2. La probabilidad de desarrollar una neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido en los pacientes con ERA es independiente del tiempo promedio de actividad clínica de cada una de ellas.

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1 DISEÑO

El presente trabajo es un estudio de casos y controles pareado con múltiples controles por caso.<sup>146,147</sup> Tanto los casos como los controles se tomaron del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INNSZ). Los casos fueron incidentes.

### 7.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio quedó constituida por todos aquellos pacientes atendidos en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" en el periodo comprendido entre enero de 1964 y enero de 1996, cuyo diagnóstico de ERA se realizó o confirmó en el propio Instituto. Las enfermedades incluidas fueron: *Lupus Eritematoso Generalizado (LEG)*, *Artritis Reumatoide (AR)*, *Esclerodermia (ED)*, *Dermatomiositis-Polimiositis (DM-PM)* y *Síndrome de Sjögren Primario (SSP)*. Inicialmente se consideró incluir pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC); sin embargo, durante el estudio no se identificó ningún paciente con dicha patología y neoplasia.

### 7.3 DEFINICIÓN DE CASO Y CONTROL

A partir de la población fuente, se conformaron los grupos de casos y controles. Los casos fueron pacientes con ERA que desarrollaron neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido; los controles fueron pacientes con ERA que no tuvieron neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido hasta el momento de la evaluación.

#### 7.4 MUESTRA

Bajo los parámetros de un diseño de casos y controles pareado con múltiples controles por caso, se realizó el cálculo de tamaño de muestra.<sup>147</sup>

Básicamente, el número de sujetos que se requieren para un estudio de casos y controles, depende de la especificación de cinco valores: 1. Frecuencia relativa de la exposición entre los controles en la población blanco ( $p_0$ ); 2. Riesgo relativo hipotéticamente asociado con la exposición que pueda tener suficiente importancia biológica o de salud pública y que pueda garantizar esta detección ( $R$ ); 3. Nivel de significancia deseado ( $\alpha$ ); 4. Poder del estudio requerido ( $1-\beta$ ) y 5. La relación caso/control.

La cuantificación de  $z\alpha$  y  $z\beta$ , valores de la distribución normal, corresponde a  $\alpha$  y  $\beta$ . Para una prueba de una cola, la hipótesis es que  $R>1$  (o  $R<1$ );  $z\alpha$  se toma como un valor de la distribución normal estándar que es excedida con un valor de  $\alpha$ . Para una prueba de dos colas, la hipótesis nula es que  $R=1$  (la alterna es que  $R\neq 1$ );  $z\alpha$  se puede tomar como un valor que es excedido con una probabilidad de  $\alpha/2$ . Para una prueba de una cola,  $z\beta$  puede ser tomado como un valor que es excedido con una probabilidad de  $\beta$ .<sup>147</sup>

Se realizó el cálculo del tamaño de muestra y se determinó el poder de acuerdo con las fórmulas para un diseño de casos y controles pareado con una razón 1:4. Cabe recordar que en el estudio se emplearon diferentes niveles de exposición (cada una de las ERA), por lo que se consideró como frecuencia de exposición en el grupo control a la frecuencia promedio de las enfermedades reumáticas (en estudio) en el servicio de Reumatología del Instituto; esto porque la frecuencia de cada una de ellas es muy distinta, siendo las de mayor y menor frecuencia la AR y ED respectivamente.

### 7.4.1 Tamaño de Muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra así como para determinar el poder de la muestra obtenida, se utilizó la siguiente nomenclatura:

Nomenclatura	Significado
R	Riesgo relativo mínimo a detectar.
$\alpha$	Probabilidad de cometer el error tipo I (nivel de significancia).
$\beta$	Probabilidad de cometer el error tipo II (1- $\beta$ poder del estudio).
$z\alpha$	Distribución de la curva normal, para una prueba de dos cola..
$z\beta$	Distribución de la curva normal, para una prueba de una cola.
$p_0$	Frecuencia de exposición entre los controles en la población blanco.
$p_1$	Frecuencia de exposición entre los casos.
$p_e$	Probabilidad de un par discordante expuesto.
m	Pares discordantes expuestos.
M	Número total de pares.
n'	Número de casos.
c	Número de controles por caso.
cn'	Total de controles.
m	Número de pares discordantes esperados.

El tamaño de la muestra se calculó utilizando la siguiente fórmula, que corresponde a la de un estudio de casos y controles pareado con una razón 1:1:

$$m = [Z_{\alpha/2} + Z_{\beta} \sqrt{P(1-p)}] / (P-1/2)^2$$

donde:

$$P = R / (1+R)$$

$$p_1 = p_0 R / [1 + p_0 (R - 1)]$$

$$q_1 = 1 - p_1$$

$$q_0 = 1 - p_0$$

$$M = m / p_e$$

$$p_e \cong ( p_0 q_1 + p_1 q_0 )$$

Una vez obtenido el número de pares requeridos (M), se aplicaron las siguientes fórmulas para obtener el número de casos y controles correspondientes para un estudio pareado con cuatro controles por caso. Los ajustes se hicieron con las siguientes fórmulas:

$$n' \cong (c + 1) n / 2c \text{ para casos}$$

$$cn' \text{ para controles}$$

A continuación se presentan algunos tamaños de muestra obtenidos a través de las fórmulas anteriores utilizando diferentes riesgos:

Parámetro		Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3
$z\alpha$	=	1.96	1.96	1.96
$z\beta$	=	1.28	1.28	1.28
$\alpha$	=	0.05	0.05	0.05
$\beta$	=	0.10	0.10	0.10
$p_0$	=	0.2	0.2	0.2
$q_0$	=	0.8	0.8	0.8
R	=	2.0	2.5	3.0
P	=	0.67	0.71	0.75
$p_1$	=	0.3333	0.3846	0.4286
$q_1$	=	0.6667	0.6154	0.5714
$p_e$	=	0.3999	0.4307	0.4572
m (pares)	=	83	53	38
M	=	208	123	82
$n'$	=	130	77	51
$cn'$	=	520	308	204

### 7.4.2 Poder de la muestra

Una vez realizado el estudio, se obtuvieron 74 casos con sus respectivos cuatro controles, por lo que el poder de la muestra estudiada se calculó con la siguiente fórmula:

$$Z\beta = \frac{\sqrt{n} (p_1 - p_0)^2}{Z\alpha \sqrt{(1+1/c) \bar{p} \bar{q}}} \sqrt{p_1 q_1 + p_0 q_0} / c$$

donde:

- n** = número de casos estudiados
- c** = número de controles por caso

Con la fórmula anterior y los siguientes parámetros se hicieron los cálculos necesarios para determinar el poder de la muestra analizada para un riesgo de 2.5 y 3:

Parámetro		Poder 1	Poder 2
$\alpha$	=	0.05	0.05
$z\alpha$	=	1.96	1.96
$p_0$	=	0.20	0.20
R	=	2.5	3.0
$p_1$	=	0.3846	0.4286
$q_1$	=	0.6254	0.5714
$q_0$	=	0.8	0.8
$\bar{p}$	=	0.2369	0.2457
$\bar{q}$	=	0.7631	0.7543
n	=	74	74
c	=	4	4
Z $\beta$	=	2.08	1.92
1- $\beta$	=	98%	97%

Con los valores previamente señalados, se obtuvieron  $z\beta = 2.08$  y  $1.92$  que corresponden a un poder de la muestra de 98 y 97%. Aun cuando el tamaño de muestra del estudio no fue alguno de los tres presentados en este apartado, es evidente que el poder estadístico de la muestra analizada con cualquiera de los dos riesgos propuestos fue adecuado.

## 7.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión de los casos:

- Uno u otro sexo.
- Edad al diagnóstico de la ERA igual o mayor de 15 años.
- Diagnóstico de ERA realizado o confirmado en el INNSZ.
- Diagnóstico histopatológico de neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido y realizado o confirmado en el INNSZ, posterior (en tiempo) al de la ERA.

Criterios de exclusión de los casos:

- Edad al diagnóstico de la ERA menor de 15 años.
- Pacientes con diagnóstico de neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido previo al de ERA.
- Diagnóstico de neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido y/o ERA no confirmado en el INNSZ.
- Información incompleta de la variable dependiente (neoplasia) e independiente (ERA) en el expediente clínico; es decir, que no se contara con el reporte histopatológico en el caso de la neoplasia o con los criterios diagnósticos mínimos para ERA.

Criterios de inclusión de los controles:

- Uno u otro sexo.
- Edad al diagnóstico de la ERA igual o mayor de 15 años.
- Diagnóstico de ERA realizado o confirmado en el INNSZ.
- Sin antecedentes personales patológicos de neoplasia maligna.

Criterios de exclusión de los controles:

- Diagnóstico de ERA no realizado o confirmado en el INNSZ.
- Antecedentes personales patológicos de neoplasia maligna.
- Información incompleta de la variable independiente (ERA) en el expediente clínico, es decir, que no se contara con los criterios mínimos para el diagnóstico de la ERA.

## 7.6 ENLACE DE REGISTROS

Para la identificación de los casos y controles potenciales se consultaron los archivos del Instituto, donde era factible encontrar registros de pacientes con ERA. Las fuentes fueron el Archivo Clínico, el Registro de Neoplasias Hematológicas (Depto. de Hematología), el Registro de Tumores Sólidos (Depto. de Cirugía Experimental), la Cohorte de Pacientes con LEG (Depto. de Inmunología y Reumatología), la Cohorte de Pacientes con SSP (Depto. de Inmunología y Reumatología), la Cohorte de Pacientes con DM-PM (Depto. de Inmunología y Reumatología), el Registro Especial de Pacientes con AR (Depto. de Inmunología y Reumatología), las libretas de Registro Diario de la Consulta Externa de Reumatología (Depto. de Inmunología y Reumatología) y las libretas de Sesiones Clínicas de Reumatología (Depto. de Inmunología y Reumatología).

La información proporcionada por el Archivo Clínico comprendió los egresos hospitalarios de 1987 a 1994 y consistió en registro hospitalario, edad, sexo, fecha de internamiento, los tres primeros diagnósticos de egreso hospitalario y fecha de egreso. El total de registros (no repetidos) con ERA fue de 1 461.

La información obtenida del Registro de Tumores Sólidos comprendió el periodo de 1988 a 1994 y estuvo constituida por el registro hospitalario y el diagnóstico histopatológico de neoplasia maligna. El total de registros capturados fue de 1 534, cifra que disminuyó una vez que se eliminaron los repetidos, quedando 1 364.

La información proporcionada por el Registro de Neoplasias Hematológicas abarcó los años de 1972 a 1992 y estuvo constituida por el registro hospitalario, el diagnóstico de neoplasia y sexo. El total de pacientes fue de 3 333.

La cohorte de pacientes con LEG estuvo conformada por pacientes vistos desde 1964 a 1990 y la información utilizada fue: registro hospitalario, sexo, edad y diagnóstico de LEG. El total de pacientes fue de 667.

La cohorte de pacientes con DM-PM incluye a todos los pacientes identificados en el Instituto con dicho diagnóstico; la información utilizada fue: registro hospitalario, sexo, edad y diagnóstico de DM-PM. El total de pacientes fue de 101.

La cohorte de pacientes con SSP está integrada por todos los pacientes diagnosticados en el Instituto; la información utilizada fue: registro hospitalario, sexo, edad y diagnóstico de SSP. El total de pacientes fue de 132.

Del registro especial de pacientes con AR la información utilizada fue: registro hospitalario, sexo, edad y diagnóstico de AR. El total de pacientes fue de 122.

Las libretas de consulta externa de Reumatología incluyeron pacientes vistos de junio de 1989 a enero de 1993; la información utilizada fue: registro hospitalario, sexo, edad y diagnóstico de ERA (LEG, AR, ED, DM-PM y SSP). El total de consultas registradas con alguna de las enfermedades de interés fue de 15 337; la cifra al excluir registros repetidos se redujo a 11 768.

Cabe mencionar que muchos de los registros se repitieron, por lo que al principio del estudio el número de registros en los diferentes archivos era mayor (excepto en las cohortes y en el registro especial de pacientes con AR), es decir, las cifras finales fueron obtenidas una vez que se depuró cada base de datos para eliminar registros repetidos.

Con los archivos anteriores se crearon dos bases de datos: la primera estuvo constituida por todos aquellos registros de pacientes con alguna de las ERA en estudio y la segunda con registros de pacientes con diagnóstico histopatológico de neoplasia maligna. Posteriormente, se realizó un enlace de registros entre las dos bases (alrededor de 3 500 registros) para obtener así los casos y controles potenciales. Una vez realizado el enlace de registros, se obtuvo un total de 118 casos potenciales, número que fue disminuyendo cuando el caso no cubría alguno de los criterios de inclusión.

Respecto a los controles, éstos se obtuvieron aleatoriamente del total de posibles controles registrados en el INNSZ, de tal modo que fueron representativos de esa población y se asignaron en forma aleatoria 10 por caso de acuerdo con los primeros tres números del registro, considerando los primeros cuatro registros de pacientes en quienes se corroboró el diagnóstico de ERA y la ausencia de neoplasia; en caso de que el primero no cumpliera con todos los criterios de inclusión se eliminaba y se continuaba con el siguiente registro hasta completar cuatro controles por cada caso; de confirmarse la presencia de neoplasia en alguno de estos pacientes, se incluía en el grupo de casos.

Sólo se contaba con la información capturada en el Archivo Clínico y en las cohortes de cada una de las enfermedades; el resto tuvo que capturarse para el propósito del presente trabajo antes del enlace de registros. Toda la información para la identificación de los casos y los controles fue capturada y depurada entre marzo y septiembre de 1994.

## **7.7 VARIABLES DE ESTUDIO**

Las variables de estudio se pueden dividir en tres grandes grupos: 1. Variables inherentes al paciente, así como antecedentes heredofamiliares y personales patológicos; 2. Variables que describen propiamente cada una de las enfermedades reumáticas bajo estudio, y 3. Variables relacionadas con la neoplasia.

1. En el primer grupo de incluyeron: edad, sexo, fecha de ingreso al INNSZ; antedecente familiar de hipertensión arterial, cardiopatía, diabetes *mellitus*, malformaciones congénitas y enfermedades mentales, colagenopatías como AR, LEG, SSP, DM, PM, EGP y otras, algún tipo de neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido; antecedentes personales como diabetes *mellitus*, tiroiditis de Hashimoto, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, obesidad, hepatitis, anemia perniciosa y poliposis familiar.

2. En el segundo grupo se tomaron en cuenta la fecha de inicio de la enfermedad reumática y la fecha de diagnóstico; manifestaciones clínicas de la enfermedad reumática que se presentaron un año antes o después de la misma, los criterios diagnósticos para LEG, AR, ED, DM-PM y SSP y el tratamiento (tiempo) para cada una de ellas, incluyendo 13 medicamentos.

3. El tercer grupo contenía todas aquellas variables relacionadas con la neoplasia (en los casos), tomando en cuenta desde la fecha de inicio de los síntomas sugestivos de neoplasia hasta la fecha de confirmación histológica de la misma; tipo de manifestaciones clínicas asociadas, periodos de remisión y exacerbación del cáncer así como el tipo de tratamiento recibido.

#### **7.7.1 Variables de pareamiento**

Al inicio del estudio se contempló parear por tres variables potencialmente confusoras: sexo, edad al momento del diagnóstico de la ERA y tiempo de evolución de la ésta; sin embargo, no fue posible por dos razones: la primera, porque obtener la información acerca de estas variables implicaba tener que revisar más de 5 000 expedientes, y la segunda, por la dificultad de encontrar controles en forma aleatoria con las tres variables de pareamiento. Por lo tanto, se decidió parear por número del registro hospitalario del caso (considerando los tres primeros dígitos de registro); de esta forma se obtuvieron controles tan nuevos o antiguos como el caso, es decir, contemporáneos en cuanto al momento en que fueron admitidos en el INNSZ y con un tiempo de evolución de la enfermedad reumática similar.

## 7.8 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Toda la información se obtuvo a través del expediente clínico, en un cuestionario conformado por 11 secciones (Anexo 1):

1. Ficha de identificación.
2. Antecedentes heredofamiliares.
3. Antecedentes personales patológicos.
4. Manifestaciones clínicas de inicio de la ERA.
5. Criterios diagnósticos de la ERA.
6. Tratamiento de la ERA.
7. Periodos de actividad de la ERA.
8. Diagnóstico de neoplasia maligna (sólo para casos).
9. Manifestaciones clínicas de neoplasia maligna (sólo para casos).
10. Periodos de remisión de la neoplasia maligna (sólo para casos).
11. Tratamiento de la neoplasia maligna (sólo para casos).

Una vez terminado el cuestionario, se probó para obtener su validación e identificar posibles dificultades en el vaciado de la información; esto se hizo utilizando los primeros 15 registros de expedientes clínicos incluidos en el listado final de casos potenciales. Posteriormente, se hicieron algunas modificaciones con objeto de ajustar la versión final del instrumento para recabar los datos.

La recolección de la información se llevó a cabo de noviembre de 1994 a enero de 1996 (tiempo necesario para reunir un número de casos suficiente, debido a que el diagnóstico de cáncer en algunos pacientes fue confirmado al final del periodo señalado) por un médico general y un residente de Reumatología. La información vertida en los cuestionarios fue corroborada por dos médicos especialistas, un reumatólogo y un hematólogo adscritos al INNSZ con la finalidad de evaluar la confiabilidad de los datos vertidos en los cuestionarios comparándolos con los datos de los expedientes clínicos, en otros casos se compararon dos cuestionarios de un sólo paciente llenados por dos médicos; finalmente se hicieron los ajustes necesarios en el instrumento así como en la estandarización de criterios para el llenado de los formatos con el propósito de que la información fuera lo más confiable posible.

## 7.9 CODIFICACIÓN Y CAPTURA DE LA INFORMACIÓN

La codificación y captura de la información de los cuestionarios se efectuó entre octubre de 1995 y enero de 1996, teniendo así la base de datos lista para ser analizada. Para la captura de la información se utilizó DBASE III-plus y el análisis estadístico se hizo en STATA versión 4.0.

## 8. PLAN DE ANÁLISIS

La variable caso/control se codificó en forma binaria (1=caso 0=control). La ERA se probó como efecto principal, siendo ésta factorizada para construir variables *dummy*, donde la categoría basal de comparación fue LEG, quedando codificada como: 0= LEG, 1=AR, 2=ED, 3=DM-PM y 4=SSP.

Para medir el tiempo promedio de haber recibido tratamiento con corticosteroides e inmunosupresores durante la evolución de la ERA, se construyó un índice de tratamiento para cada fármaco (prednisona, cloroquina/hidroxicloroquina, azatioprina, ciclofosfamida oral, ciclofosfamida en bolos, metilprednisolona en bolos, metotrexate, azulfidina, sales de oro, d-penicilamina, 6-mercaptopurina, ciclosporina y clorambucil) a partir de la siguiente fórmula general:

$$\begin{array}{l} \text{ÍNDICE DE TRATAMIENTO} \\ \text{CON MEDICAMENTO} \end{array} = \frac{\text{Suma de tiempo que recibió} \\ \text{el medicamento}}{\text{Tiempo de evolución total} \\ \text{de la ERA}}$$

En forma análoga, se cuantificó el tiempo total promedio en que el paciente permaneció activo durante la evolución de la enfermedad reumática autoinmune:

$$\begin{array}{l} \text{ÍNDICE DE ACTIVIDAD} \\ \text{TOTAL} \end{array} = \frac{\text{Suma de tiempo en que el paciente} \\ \text{permaneció activo}}{\text{Tiempo de evolución total} \\ \text{de la ERA}}$$

## 7.9 CODIFICACIÓN Y CAPTURA DE LA INFORMACIÓN

La codificación y captura de la información de los cuestionarios se efectuó entre octubre de 1995 y enero de 1996, teniendo así la base de datos lista para ser analizada. Para la captura de la información se utilizó DBASE III-plus y el análisis estadístico se hizo en STATA versión 4.0.

## 8. PLAN DE ANÁLISIS

La variable caso/control se codificó en forma binaria (1=caso 0=control). La ERA se probó como **efecto principal**, siendo ésta factorizada para construir variables *dummy*, donde la categoría basal de comparación fue LEG, quedando codificada como: 0= LEG, 1=AR, 2=ED, 3=DM-PM y 4=SSP.

Para medir el tiempo promedio de haber recibido tratamiento con corticosteroides e inmunosupresores durante la evolución de la ERA, se construyó un índice de tratamiento para cada fármaco (prednisona, cloroquina/hidroxicloroquina, azatioprina, ciclofosfamida oral, ciclofosfamida en bolos, metilprednisolona en bolos, metotrexate, azulfidina, sales de oro, d-penicilamina, 6-mercaptopurina, ciclosporina y clorambucil) a partir de la siguiente fórmula general:

$$\text{ÍNDICE DE TRATAMIENTO CON MEDICAMENTO} = \frac{\text{Suma de tiempo que recibió el medicamento}}{\text{Tiempo de evolución total de la ERA}}$$

En forma análoga, se cuantificó el tiempo total promedio en que el paciente permaneció activo durante la evolución de la enfermedad reumática autoinmune:

$$\text{ÍNDICE DE ACTIVIDAD TOTAL} = \frac{\text{Suma de tiempo en que el paciente permaneció activo}}{\text{Tiempo de evolución total de la ERA}}$$

En el primer nivel de análisis se hizo una comparación del tiempo total promedio de corticosteroides e inmunosupresores entre casos y controles mediante pruebas *t-Student*. Si la distribución de estas variables no era normal, se empleaba la prueba no paramétrica de Mann-Whitney; de igual manera, se hizo la comparación con el índice de actividad total.

Con el fin de estimar la magnitud del riesgo de desarrollar neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido para cada una de las ERA consideradas, en un segundo nivel de análisis se calculó la razón de momios (RM) pareada para cada variable *dummy* definida como efecto principal, así como para el resto de las variables de interés, utilizando análisis bivariado de regresión logística condicional. La significancia estadística se determinó mediante la prueba  $\chi^2$  de MacNemar.

Finalmente, la última etapa del análisis incluyó análisis multivariado para la estimación de los riesgos ajustados mediante el empleo de regresión logística condicional. En este caso, primero se obtuvo el modelo saturado o completo que posteriormente se comparó con el reducido, a través de una prueba de máxima verosimilitud; de esta manera se probó si alguna de las interacciones era significativa, lo cual sólo sucedió para una variable de interacción; después se evaluó la confusión, la cual no fue significativa. Esta forma de análisis permitió obtener la probabilidad de desarrollar neoplasia linfoproliferativa o tumor sólido para cada ERA estudiada, comparada con LEG, independientemente del efecto de la variable de pareamiento, del efecto del tratamiento recibido y de la actividad clínica de la ERA durante la evolución de la misma, así como del efecto de las variables incluidas en los diferentes modelos.

## 9. RESULTADOS

### 9.1 MUESTRA TOTAL

La muestra final quedó constituida por 74 casos y 296 controles. La distribución por tipo de ERA fue la siguiente: 132 pacientes con LEG (35.7%), 185 con AR (50.0%), 15 con ED (4.1%), 12 con DM-PM (3.2%) y 26 con SSP (7.0%). Tanto en los casos como en los controles las ERA más frecuentes fueron la AR (45.9 y 51.0% respectivamente) y el LEG (18.9 y 39.9% respectivamente) (Cuadro 1).

En la distribución por sexo, 89.7% (332) correspondió a mujeres y 10.3% (38) a hombres; la razón mujer:hombre fue 8.7:1. La mediana de edad al momento del diagnóstico de ERA fue de 38 años; la mediana de tiempo transcurrido entre el inicio de la ERA y el corte (última consulta en el instituto o defunción) fue de 18.63 años, mientras que el tiempo entre el diagnóstico de la ERA y el corte fue de 4.32 años.

Algunos de los antecedentes heredofamiliares (en familiares de 1o y 2o grado) identificados fueron: hipertensión arterial en 26.5% de la muestra (98 pacientes), cardiopatía en 29.7% (110 pacientes), diabetes *mellitus* en 44.6% (165 pacientes) y enfermedades mentales en 0.8% (tres pacientes).

Entre los antecedentes heredofamiliares de enfermedades reumáticas se indagó acerca de las mismas enfermedades que fueron incluidas en el estudio (LEG, AR, SSP, DM-PM y ED). El antecedente familiar de LEG fue positivo en 4.9% de los pacientes; AR, 10.8%; SSP, 0.5%; DM-PM, 0.8% y finalmente para ED, 0.5%.

Respecto a los antecedentes personales patológicos, se evaluó el antecedente de enfermedad infecciosa en la infancia, encontrándose que del total, 54% (200 pacientes) padecieron al menos una. Por tipo de enfermedad, tenemos que de los 200 pacientes, 120 refirieron sarampión (60%), 85 varicela (42.5%), 29 parotiditis (14.5%), 18 rubéola (9%), 30 faringoamigdalitis de repetición (15%) y 32 otras (16%) (Cuadro 2).

De acuerdo con las enfermedades concomitantes (comorbilidad actual) más frecuentes, se identificaron las siguientes: hipertensión arterial en 12.4% de los pacientes, diabetes *mellitus* en 7.3% y obesidad en 6.5% (Cuadro 3).

Con la finalidad de analizar las manifestaciones clínicas de inicio de la ERA, se integraron grupos de síntomas que se presentaron un año antes o después del diagnóstico de la

misma. Por orden de importancia, se refirieron manifestaciones articulares en 84.1% de los enfermos, manifestaciones generales en 58.6%, mucocutáneas en 47.0%, hematológicas en 43.8%, renales en 22.4%, vasculares en 20.5%, manifestaciones de los órganos de los sentidos en 18.9%, gastrointestinales en 7.8%, neurológicas en 7.8%, cardiopulmonares en 6.8% y musculares en 4.1%. De las manifestaciones clínicas específicas, la principal manifestación para cada grupo fue: fatiga, astenia y adinamia (45.1%) de las manifestaciones generales, artralgias (59.2%) de las articulares, eritema (24.9%) de las mucocutáneas, miositis (4.1%) de las musculares, anemia (24.3%) de las hematológicas, pleuritis (3.2%) de las cardiopulmonares, alteraciones esofágicas (5.4%) de las gastrointestinales, polineuropatía (2.2%) de las neurológicas, eritrocituria (14.1%) de las renales, fenómeno de Raynaud (14.3%) de las vasculares y xerostomía (15.1%) de las manifestaciones de los órganos de los sentidos (Cuadros 4-14).

De acuerdo con los criterios diagnósticos establecidos para cada una de las ERA,<sup>15,43,89,101,102,124</sup> el promedio de criterios que reunieron los pacientes por tipo de ERA fueron: 5.1 para LEG, 6.1 para AR, 4.6 para ED, 3.9 para DM-PM y 4.5 para SSP. Asimismo, se cuantificó cuáles eran los más frecuentes para cada enfermedad en estudio. En el caso de los 132 pacientes con LEG, seis fueron los criterios más comunes: poliartritis no erosiva en 104 (78.8%), anticuerpos antinucleares en 95 (72%), daño hematológico en 92 (69.7%), daño inmunológico en 72 (54.6%), eritema malar en 71 (53.8%) y fotosensibilidad en 70 (53%) (Cuadro 15).

Entre los criterios para AR, los referidos con mayor frecuencia en los 185 pacientes fueron: afección de más de tres grupos articulares en 159 (85.9%), artritis simétrica en 155 (83.8%), rigidez matutina en 152 (82.2%) y artritis en manos en 146 (78.9%) (Cuadro 16).

De los 15 pacientes con ED, 14 (93.3%) tuvieron endurecimiento de la piel, 11 (73.3%) fenómeno de Raynaud, 11 (73.3%) esclerosis proximal y 11 (73.3%) afección esofágica (Cuadro 17).

De los criterios para DM-PM en los 12 pacientes incluidos en el estudio, todos presentaron debilidad muscular, nueve (75%) evidencia histológica y nueve (75%) electromiografía positiva (Cuadro 18).

Los criterios diagnósticos más reportados en los 26 pacientes con SSP fueron: xerostomía en 25 (96.2%), queratoconjuntivitis sicca en 22 (84.6%), prueba de Schirmer

positiva en 16 (61.5%), crecimiento glandular en 14 (53.9%) y sialografía en 14 (53.9%) (Cuadro 19).

Por otra parte, se elaboró un índice de tratamiento con corticosteroides (prednisona) e inmunosupresores (13 medicamentos diferentes) con el propósito de evaluar el tiempo durante el cual los pacientes estuvieron bajo tratamiento para la ERA. Por orden de importancia, se encontró que los pacientes recibieron prednisona durante 23.9% del tiempo promedio de la evolución de la enfermedad reumática, cloroquina/hidroxiclороquina 12.8%, metotrexate 8.8%, azatioprina 5.3%, d-penicilamina 5.1%, 6-mercaptopurina 0.7%, ciclofosfamida en bolos 0.6%, ciclofosfamida 0.6%, sales de oro 0.6%, azulfidina 0.5%, clorambucil 0.3%, ciclosporina 0.2% y metilprednisolona 0.1%.

También se construyó un índice de la actividad clínica del paciente, donde el cociente fue el resultado de dividir el tiempo durante el cual la enfermedad estuvo en fase activa entre el tiempo total de evolución de la ERA; en este caso, el índice fue de 19.5%; es decir, que el promedio de actividad de la enfermedad fue de 19.5% del total de la duración de la misma.

## 9.2 DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

El total de casos estudiados fue de 74 pacientes. La mediana de edad al inicio de la primera manifestación atribuida a la neoplasia fue de 52.6 años; mientras que la mediana de edad al momento del diagnóstico de la misma fue de 54.1 años. La mediana de tiempo transcurrido entre el inicio de la ERA y la primera manifestación de la neoplasia fue de 3.5 años; mientras que el tiempo mediano entre el diagnóstico de la ERA y el diagnóstico de la neoplasia fue de 1.89 años. Es evidente la diferencia del tiempo transcurrido cuando se toma como punto de partida el momento de inicio o del diagnóstico de la ERA y el diagnóstico de la neoplasia (Cuadro 20).

De los 74 casos, 34 (46%) presentaban AR, 14 (18.9%) LEG, 11 (14.8%) SSP, nueve (12.2%) DM-PM y seis (8.1%) ED. De acuerdo con el diagnóstico clínico de la neoplasia, 55 (74.3%) desarrollaron tumor sólido y 19 (25.7%) neoplasia linfoproliferativa. Por tipo de ERA, excepto en los pacientes con SSP, los tumores sólidos fueron los más frecuentes, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p=0.05$ ) (Cuadro 21).

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10<sup>a</sup> revisión), 39.6% de los casos desarrollaron tumores de tejido linfoide y hematopoyético (cuatro leucemia y 15 linfoma), 18.8% de órganos digestivos (tres de hígado, dos de colon, dos de estómago, uno de vesícula y uno de recto), 12.5% tiroides y otras glándulas endócrinas (seis de tiroides), 8.3% melanoma y otros tumores malignos de piel (carcinoma basoescamoso y basocelular, dos de cada uno), 4.2% de órganos intratorácicos y respiratorios (uno de pulmón y uno de timo), 2% de tumores malignos mesoteliales y de tejidos blandos (un sarcoma de Kaposi) y 14.6% tumores mal definidos, secundarios y sitio no especificado (siete). Respecto a los tumores específicos por sexo, tenemos que en las mujeres 16.7% de los casos se presentaron en los órganos genitales femeninos (14 de cáncer cérvico uterino, uno de ovario y uno de endometrio) y 33% en mama (ocho). En cuanto a los tumores exclusivos en hombres hubo dos casos de cáncer de próstata (Cuadro 22).

En referencia a las manifestaciones clínicas atribuibles a la neoplasia no se contó con información en cuatro casos (5.4%). Entre las manifestaciones incluidas se encuentran: pérdida de peso en 34 pacientes (48.6%), astenia y adinamia en 32 (45.7%), tumor palpable en 24 (34.3%), adenomegalia en 21 (30%), fiebre en 17 (24.3%), esplenomegalia en nueve (12.6%) y hepatomegalia en seis (8.6%).

En lo que concierne a la actividad clínica de la ERA, en promedio los casos permanecieron en una fase activa 24% del tiempo de evolución de la enfermedad.

Respecto a los periodos de remisión de la neoplasia maligna, 34 casos (46%) tuvieron al menos uno, 25 (33.8%) no tuvieron y en 15 (20.2%) no se registró la información en el expediente.

En relación con el tipo de tratamiento recibido para la neoplasia (cirugía, quimioterapia y radioterapia), 89.2% (66 pacientes) de los casos recibieron al menos uno; de éstos 72.7% recibieron sólo un tipo de tratamiento (48 pacientes), 22.7% (15 pacientes) recibieron dos y 4.6% (tres pacientes) recibieron tres. Incluyendo todas las modalidades de tratamiento (único o combinado) las principales por orden de importancia fueron: cirugía 47%, quimioterapia 22.7%, 12.1% para quimioterapia más cirugía y 7.6% para radioterapia y cirugía (Cuadro 23).

### 9.3 COMPARACIÓN ENTRE CASOS Y CONTROLES

Con la finalidad de establecer si existían diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles, por sexo y edad, se hicieron comparaciones mediante la prueba  $\chi^2$  de Pearson o prueba exacta de Fisher para variables discretas y *t-Student* para variables continuas, considerando significativas todas aquellas con un valor de  $p \leq 0.05$ .

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la edad al momento del diagnóstico de la ERA entre casos y controles: 51.2 y 37.9 años respectivamente, lo cual resultó altamente significativo. El tiempo transcurrido entre el inicio de la ERA y el corte fue de 10.3 años para los casos y 11.3 para los controles, y el tiempo entre el diagnóstico de la ERA y el corte fue de 5.7 años para los casos y 6.5 para los controles, sin ser estadísticamente significativas las diferencias (Cuadro 24).

*Haber padecido alguna enfermedad infecciosa en la infancia* no fue estadísticamente diferente entre casos y controles; sin embargo, por tipo de enfermedad se encontraron diferencias significativas en algunas, como faringoamigdalitis de repetición, sarampión y parotiditis (Cuadro 25). Al comparar los antecedentes personales, ninguno fue estadísticamente significativo, no obstante que la significancia para diabetes *mellitus* fue limitrofe ( $p=0.07$ ).

Por otro lado, el número de defunciones entre casos ( $n=22$ ) y controles ( $n=12$ ) mostró diferencias altamente significativas ( $p < 0.0001$ ).

Entre los 11 grupos de manifestaciones clínicas de inicio, se encontraron diferencias significativas entre casos y controles de acuerdo con los grupos de manifestaciones articulares, mucocutáneas, gastrointestinales y de órganos de los sentidos (Cuadro 26).

Por tipo de manifestación general de inicio sólo fue estadísticamente significativa la pérdida de peso (28 casos y 74 controles) con un valor de  $p=0.02$ . Entre las manifestaciones articulares de inicio, las diferencias fueron estadísticamente significativas cuando se reportó artritis (16 casos y 50 controles) con una  $p < 0.0001$  y artropatía de Jaccoud (siete casos y seis controles) con un valor de  $p=0.002$ . De las ocho manifestaciones mucocutáneas de inicio, sólo fue estadísticamente significativo haber presentado úlceras orales (10 casos y 52 controles) con una  $p=0.05$ ; las otras manifestaciones no fueron estadísticamente significativas, si bien cuando se refirió haber presentado eritema, la significancia fue de 0.08. La única manifestación muscular evaluada fue miositis, pero no se encontraron diferencias significativas entre casos y controles. Las manifestaciones hematológicas que se evaluaron

fueron siete, de las cuales dos fueron estadísticamente significativas: linfopenia (nueve casos y 66 controles) y trombocitopenia (cuatro casos y 23 controles), con una significancia de 0.01 y 0.05 respectivamente. En cuanto a manifestaciones cardiopulmonares, se evaluaron siete, sin identificar diferencias estadísticamente significativas. Respecto a las seis manifestaciones gastrointestinales evaluadas, dos resultaron altamente significativas: alteraciones esofágicas (10 casos y 10 controles) con una  $p=0.001$  y hepatomegalia (seis casos y tres controles) con un valor de  $p=0.003$ . Otro grupo de manifestaciones clínicas de inicio consideradas fueron las neurológicas, de las cuales sólo una de las siete incluidas fue significativa: mononeuritis múltiple (tres casos y dos controles) con una  $p=0.05$ . De las cinco manifestaciones renales analizadas, ninguna tuvo significancia estadística. Entre las siete manifestaciones vasculares estudiadas no se encontró alguna diferencia significativa. Finalmente, fue analizado el grupo de manifestaciones relacionadas con diferentes órganos de los sentidos; la diferencia entre casos y controles sólo fue significativa cuando se tuvo el antecedente de queratoconjuntivitis *sicca* (13 casos y 25 controles) con un valor de  $p=0.02$  (Cuadro 27).

En lo referente a los criterios diagnósticos para cada una de las enfermedades, se analizó si existían diferencias en el promedio de criterios por cada ERA, lo cual no fue estadísticamente significativo. En los pacientes con LEG, el promedio en los casos fue de 5.1 y 5 en los controles ( $p=0.8$ ); en AR, el promedio en los casos fue de 5.9 y 6.2 en los controles ( $p=0.4$ ); en ED, 4.5 en los casos y 4.7 en los controles ( $p=0.7$ ); en DM-PM, 4 en los casos y 3.7 en los controles ( $p=0.5$ ) y en los pacientes con SSP, 4.8 en los casos y 4.2 en los controles ( $p=0.2$ ).

Entre los medicamentos que se evaluaron, fueron estadísticamente significativos el índice de sales de oro (los casos recibieron este medicamento durante 2% del tiempo de evolución de la enfermedad reumática, a diferencia de los controles, que estuvieron bajo este tratamiento menos de 1% del tiempo de evolución) y el clorambucil, que en los casos fue administrado 1% del tiempo de evolución de la enfermedad y en los controles menos de 1%. En cuanto a la actividad clínica de la ERA, los casos permanecieron activos más tiempo que los controles: 24 y 18% respectivamente del tiempo de evolución; esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.05$ ) (Cuadro 28).

#### 9.4 COMPARACIÓN POR SEXO

En la comparación entre hombres y mujeres se incluyeron: edad al inicio de la ERA, donde el promedio en hombres fue de 44.2 años y en las mujeres de 40.2 y las diferencias no resultaron estadísticamente significativas; otra de las variables fue el tiempo transcurrido entre el inicio de la ERA al corte, para el cual se obtuvo un promedio de 11.7 años para los hombres y 11.0 para las mujeres, diferencia no significativa; por último, se cuantificó el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la ERA y el corte, que tampoco resultó estadísticamente diferente (5.5 años para hombres y 6.5 para mujeres) (Cuadro 29).

Se investigó el antecedente de haber padecido alguna enfermedad infecciosa en la infancia, sin encontrar diferencias significativas por sexo. Al desglosar por tipo de enfermedad, las diferencias tampoco fueron significativas.

Respecto a las enfermedades concomitantes, sólo hubo diferencias estadísticamente significativas para el antecedente de cardiopatía isquémica ( $p=0.02$ ); el resto de las enfermedades como diabetes *mellitus*, tiroiditis de Hashimoto, hipertensión arterial, obesidad, hepatitis y anemia perniciosa no mostraron diferencias significativas.

Al analizar las manifestaciones clínicas de inicio dentro de los 11 rubros incluidos, se observó que las de mayor importancia fueron: manifestaciones hematológicas ( $p=0.02$ ), vasculares ( $p=0.03$ ), renales ( $p=0.08$ ) y mucocutáneas ( $p=0.09$ ) (Cuadro 30).

Entre las manifestaciones clínicas de inicio específicas sobresalientes se encontraron: isquemia cerebral transitoria ( $p=0.01$ ) y eritema ( $p=0.03$ ) (Cuadro 31).

En la evaluación del índice de tratamiento, se observó significancia estadística en el caso de cloroquina ( $p=0.03$ ), donde las mujeres recibieron el medicamento 14% del tiempo total de la ERA y los hombres sólo 6%, y fue limítrofe para ciclofosfamida ( $p=0.06$ ), 2% para hombres y menos de 1% para mujeres; la diferencia en el resto de los medicamentos no fue significativa. La actividad clínica de la ERA, tampoco fue significativa (Cuadro 32).

#### 9.5 COMPARACIÓN POR CUARTILES DE EDAD

La comparación por grupos de edad al momento del diagnóstico de la ERA se realizó por cuartiles. Los cuartiles analizados fueron: menores de 29 ( $Q_{25}$ ), de 29 a 38 ( $Q_{50}$ ), de 39 a 52 ( $Q_{75}$ ) y mayores de 52 años ( $Q_{100}$ ). Al realizar las comparaciones entre estas categorías, de

acuerdo con la presencia o ausencia de neoplasia maligna, se observó lo siguiente: del Q<sub>25</sub>, 4.5% fueron casos; del cuartil Q<sub>50</sub>, 14.4%; del Q<sub>75</sub>, 24.6% y del Q<sub>100</sub>, 37.6%; estas diferencias fueron significativas con un valor de  $p < 0.00001$ .

Por otro lado, el porcentaje de muertes para los mismos cuartiles fueron: 9.1, 4.7, 5.8 y 16% respectivamente; las diferencias tuvieron una significancia de  $p = 0.02$ .

La diferencia entre haber padecido alguna enfermedad infecciosa en la infancia no fue significativa, al igual que la comparación por tipo de enfermedad específica, excepto sarampión, donde 100% de los pacientes incluidos en el Q<sub>25</sub> lo refirieron como antecedente; también 72.1% del Q<sub>50</sub>, 74.4% del Q<sub>75</sub> y 80% del Q<sub>100</sub>; las diferencias fueron estadísticamente diferentes con un valor de  $p = 0.02$ .

Al analizar las ocho enfermedades concomitantes incluidas, fue significativo presentar diabetes *mellitus* (2.3% en el Q<sub>25</sub>, 4.4% en el Q<sub>50</sub>, 4.7% en el Q<sub>75</sub> y 6.2% en el Q<sub>100</sub>) con una significancia de  $p = 0.001$ ; hipertensión arterial (5.7% en el Q<sub>25</sub>, 8.9% en el Q<sub>50</sub>, 14% en el Q<sub>75</sub> y 19.8% en el Q<sub>100</sub>) con un valor de  $p = 0.01$  y obesidad (0% en el Q<sub>25</sub>, 3.3% en el Q<sub>50</sub>, 1.5% en el Q<sub>75</sub> y 7.5% en el Q<sub>100</sub>) con una significancia de  $p < 0.0001$ .

Respecto a las manifestaciones clínicas de inicio por grupos de síntomas, las diferencias en siete de los 11 grupos fueron estadísticamente significativas: manifestaciones generales (28.1% en el Q<sub>25</sub>, 26.7% en el Q<sub>50</sub>, 21.7% en el Q<sub>75</sub> y 23.5% en el Q<sub>100</sub>) con una  $p = 0.001$ , mucocutáneas (36.2% en el Q<sub>25</sub>, 26.4% en el Q<sub>50</sub>, 19% en el Q<sub>75</sub> y 18.4% en el Q<sub>100</sub>) con un valor de  $p = 0.00000006$ , hematológicas (32.1% en el Q<sub>25</sub>, 27.8% en el Q<sub>50</sub>, 20.4% en el Q<sub>75</sub> y 19.7% en el Q<sub>100</sub>) con valor de  $p = 0.0003$ , cardiopulmonares (52% en el Q<sub>25</sub>, 12% en el Q<sub>50</sub>, 16% en el Q<sub>75</sub> y 20% en el Q<sub>100</sub>) con una significancia de  $p = 0.007$ , gastrointestinales (10.4% en el Q<sub>25</sub>, 3.4% en el Q<sub>50</sub>, 31% en el Q<sub>75</sub> y 55.2% en el Q<sub>100</sub>) con una  $p = 0.0009$ , renales (40.9% en el Q<sub>25</sub>, 26.5% en el Q<sub>50</sub>, 18.1% en el Q<sub>75</sub> y 14.5% en el Q<sub>100</sub>) con una  $p = 0.00006$  y manifestaciones de los órganos de los sentidos (12.9% en el Q<sub>25</sub>, 14.3% en el Q<sub>50</sub>, 25.7% en el Q<sub>75</sub> y 47.1% en el Q<sub>100</sub>) con una  $p = 0.0004$  (cuadros 33-39).

Entre las manifestaciones generales estadísticamente significativas se encontraron: fiebre (35.6% en el Q<sub>25</sub>, 25.6% en el Q<sub>50</sub>, 22.2% en el Q<sub>75</sub> y 16.6% en el Q<sub>100</sub>) y fatiga, astenia y adinamia (30.5% en el Q<sub>25</sub>, 26.3% en el Q<sub>50</sub>, 18.6% en el Q<sub>75</sub> y 24.6% en el Q<sub>100</sub>) con una significancia de  $p = 0.005$  y  $0.01$  respectivamente (Cuadro 40).

Si bien las manifestaciones articulares no tuvieron diferencias significativas por grupo, en forma específica sí las tuvieron, y al igual que en otras comparaciones, la artropatía de

*Jaccoud* fue la más significativa (0.0% en el Q<sub>25</sub>, 38.5% en el Q<sub>50</sub>, 0.0% en el Q<sub>75</sub> y 61.5% en el Q<sub>100</sub>) con una significancia de  $p=0.006$ , seguida de artritis (31.5% en el Q<sub>25</sub>, 24.9% en el Q<sub>50</sub>, 20.6% en el Q<sub>75</sub> y 23% en el Q<sub>100</sub>) con un valor  $p=0.009$  y artralgiás (18.7% en el Q<sub>25</sub>, 24.7% en el Q<sub>50</sub>, 24.7% en el Q<sub>75</sub> y 31.9% en el Q<sub>100</sub>) con una  $p=0.04$  (Cuadro 41).

Las diferencias entre las manifestaciones mucocutáneas fueron significativas en el caso de eritema (44.6% en el Q<sub>25</sub>, 29.3% en el Q<sub>50</sub>, 16.3% en el Q<sub>75</sub> y 9.8% en el Q<sub>100</sub>) con una  $p<0.0000001$ , fotosensibilidad (39.5% en el Q<sub>25</sub>, 37.2% en el Q<sub>50</sub>, 19.8% en el Q<sub>75</sub> y 3.5% en el Q<sub>100</sub>) con un valor de  $p<0.0000001$ , alopecia (47.1% en el Q<sub>25</sub>, 34.3% en el Q<sub>50</sub>, 14.3% en el Q<sub>75</sub> y 4.3% en el Q<sub>100</sub>) con una significancia de  $p<0.0000001$ , úlceras orales (46.8% en el Q<sub>25</sub>, 30.6% en el Q<sub>50</sub>, 14.5% en el Q<sub>75</sub> y 8.1% en el Q<sub>100</sub>) con un valor de  $p=0.0000009$  y exantemas (50% en el Q<sub>25</sub>, 27.3% en el Q<sub>50</sub>, 13.6% en el Q<sub>75</sub> y 9.1% en el Q<sub>100</sub>) con un valor de  $p=0.01$  (Cuadro 42).

Por tipo de manifestación hematológica, las diferencias entre los que tuvieron leucopenia (50% en el Q<sub>25</sub>, 25% en el Q<sub>50</sub>, 18.2% en el Q<sub>75</sub> y 6.8% en el Q<sub>100</sub>) y linfopenia (40% en el Q<sub>25</sub>, 28% en el Q<sub>50</sub>, 18.7% en el Q<sub>75</sub> y 13.3% en el Q<sub>100</sub>) y los que no las presentaron fueron estadísticamente significativas con valor de  $p=0.00004$  y  $0.0002$  respectivamente; les siguen trombocitopenia (44.5% en el Q<sub>25</sub>, 25.9% en el Q<sub>50</sub>, 14.8% en el Q<sub>75</sub> y 14.8% en el Q<sub>100</sub>) con un valor de  $p=0.04$  y anemia hemolítica (53.3% en el Q<sub>25</sub>, 26.7% en el Q<sub>50</sub>, 6.7% en el Q<sub>75</sub> y 13.3% en el Q<sub>100</sub>) con valor de  $p=0.03$  (Cuadro 43).

En las diferencias por tipo de manifestación cardiopulmonar, la pleuritis (58.3% en el Q<sub>25</sub>, 8.3% en el Q<sub>50</sub>, 16.7% en el Q<sub>75</sub> y 16.7% en el Q<sub>100</sub>) mostró una significancia de  $p=0.04$  y la pericarditis (60% en el Q<sub>25</sub>, 10% en el Q<sub>50</sub>, 20% en el Q<sub>75</sub> y 10% en el Q<sub>100</sub>) un valor de  $p=0.05$  (Cuadro 44).

Por tipo de manifestación gastrointestinal, sólo fue significativo presentar alteraciones esofágicas (15% en el Q<sub>25</sub>, 0.0% en el Q<sub>50</sub>, 30% en el Q<sub>75</sub> y 55% en el Q<sub>100</sub>) con un valor de  $p=0.01$  (Cuadro 45).

En relación con las manifestaciones neurológicas, no hubo diferencias significativas como grupo; sin embargo, sólo hubo diferencia significativa cuando se presentaron convulsiones (80% en el Q<sub>25</sub>, 20% en el Q<sub>50</sub>, 0.0% en el Q<sub>75</sub> y 0.0 en el Q<sub>100</sub>) con un valor de  $p=0.02$  (Cuadro 46).

En cuanto a las manifestaciones renales, tres de cinco tuvieron diferencias estadísticamente significativas: proteinuria (47.5% en el Q<sub>25</sub>, 22.5% en el Q<sub>50</sub>, 15% en el Q<sub>75</sub>

y 15% en el Q<sub>100</sub>) con un valor de p=0.002; eritrocituria (36.5% en el Q<sub>25</sub>, 25% en el Q<sub>50</sub>, 23.1% en el Q<sub>75</sub> y 15.4% en el Q<sub>100</sub>) con un valor de p=0.05 y síndrome nefrótico (53.3% en el Q<sub>25</sub>, 26.7% en el Q<sub>50</sub>, 20% en el Q<sub>75</sub> y 0.0% en el Q<sub>100</sub>) con una p=0.02 (Cuadro 47).

De las manifestaciones referentes a los órganos de los sentidos, la queratoconjuntivitis sicca (57.9% en el Q<sub>25</sub>, 26.3% en el Q<sub>50</sub>, 10.5% en el Q<sub>75</sub> y 5.3% en el Q<sub>100</sub>) y xerostomía (48.2% en el Q<sub>25</sub>, 26.8% en el Q<sub>50</sub>, 14.3% en el Q<sub>75</sub> y 10.7% en el Q<sub>100</sub>) fueron altamente significativas, con un valor de p=0.00006 y 0.0008 respectivamente (Cuadro 48).

Respecto al índice de tratamiento, éste se correlacionó con la edad (continua) y se encontró que en tres de los 13 medicamentos evaluados la correlación negativa fue estadísticamente significativa, lo cual quiere decir que por cada año que se incrementa la edad el índice de cloroquina disminuye 0.15 y sólo 2% de los cambios en este índice son debidos a la edad; para el índice de prednisona, por cada año que se incrementa la edad el índice disminuye 0.2 y 4% de los cambios son debidos a la edad; y para azatioprina por cada año que se incrementa la edad el índice disminuye 0.2 y sólo 0.04% de los cambios son debidos a la edad. En el caso de la actividad clínica la correlación no fue estadísticamente significativa (Cuadro 49).

## 9.6 ANÁLISIS BIVARIADO

Para cuantificar el grado de asociación entre las variables independientes y el desarrollo de neoplasia maligna se utilizó el análisis de regresión logística condicional, donde la variable de pareamiento fue el número de registro hospitalario. La variable considerada como efecto principal (ERA) fue factorizada creando así cuatro variables *dummy* (LEG vs AR, LEG vs ED, LEG vs DM-PM y LEG vs SSP), donde la categoría de referencia fue LEG=0. La variable dependiente fue el desarrollo de neoplasia y el resto fueron variables de control.

Modelo logístico para las variables *dummy*:

$$\text{Logit } P(\text{neoplasia}) = \alpha + \beta_1 (\text{AR}) + \beta_1 (\text{ED}) + \beta_1 (\text{DM-PM}) + \beta_1 (\text{SSP})$$

$$\text{RM} = e^{\beta_1}$$

donde:

- $\alpha$  es el intercepto
- $\beta_1$  es la variable de exposición o efecto principal

Una vez calculados los riesgos, se obtuvo una RM de 1.96 (IC 95%, 1.01-3.80) para AR, es decir, que los pacientes con esta enfermedad tuvieron 96% más riesgo de desarrollar neoplasia maligna en comparación con los pacientes con LEG. La RM para ED fue de 5.93 (IC 95%, 1.75-20.07) en comparación con LEG; para DM-PM la RM fue de 23.88 (IC 95%, 5.74-99.29) y para SSP la RM fue de 6.27 (IC 95%, 2.33-16.70). Todos estos riesgos fueron estadísticamente significativos (Cuadro 50).

También se evaluó el grado de asociación entre variables de control y cáncer. De acuerdo con las variables seleccionadas, se describen a continuación aquéllas con una razón de momios (RM), significativa e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) respectivos. El modelo logístico para cada una de las variables evaluadas incluidas fue el siguiente:

$$\text{Logit (neoplasia)} = \alpha + \gamma_1$$

donde:

- $\alpha$  = intercepto.
- $\gamma$  = variables de control.

En cuanto al sexo, los hombres tuvieron 1.26 veces mayor probabilidad de desarrollar cáncer que las mujeres; sin embargo, esto no fue significativo. Por otro lado, la edad representó un riesgo de 1.06 (IC 95%, 1.04-1.07), es decir, que por cada año que aumentó la edad, el riesgo de desarrollar neoplasia maligna se incrementó 6%. Por otra parte, los casos tuvieron 9.88 (IC 95%, 4.38-22.32) veces mayor probabilidad de morir que los controles.

La faringoamigdalitis de repetición resultó ser de bajo riesgo, con una RM de 0.13 (IC 95%, 0.02-1.07), no obstante que la significancia fue limítrofe ( $p=0.06$ ). El grado de

asociación entre enfermedades concomitantes (diabetes *mellitus*, tiroiditis de Hashimoto, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, obesidad, hepatitis, anemia perniciosa y poliposis familiar) y el desarrollo de neoplasia maligna no fue estadísticamente significativo.

Respecto a los antecedentes heredofamiliares como cardiopatía, hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, AR, LEG, DM-PM y otras colagenopatías como factores de riesgo para el desarrollo de cáncer, no fueron estadísticamente significativos (Cuadro 51).

También se evaluó la probabilidad de desarrollar neoplasia de acuerdo con los antecedentes heredofamiliares de cáncer (tumores sólidos y neoplasias linfoproliferativas) y ninguno tuvo significancia estadística; no obstante que el riesgo de cáncer para aquellos pacientes que tuvieron el antecedente familiar de leucemia fue de 4 con un IC de 0.25-63.95 cuya inclusión de la unidad puede ser debida a falta de muestra, por lo que no debe ser descartada su influencia del todo (Cuadro 52).

En cuanto a los antecedentes heredofamiliares de enfermedad reumática (AR, LEG, EGP, DM-PM y SSP), ninguno estuvo asociado con el desarrollo de neoplasia.

De los 11 grupos de manifestaciones clínicas de inicio de ERA, sólo cuatro mostraron RM con significancia estadística; entre ellos se encuentran: manifestaciones gastrointestinales, con una RM de 5.06 (IC 95%, 2.30-11.11), es decir, que los pacientes que presentaron dichas manifestaciones tuvieron 5.06 veces mayor probabilidad de desarrollar neoplasia maligna comparados con quienes no las presentaron; manifestaciones referentes a los órganos de los sentidos, con una RM de 1.88 (IC 95%, 1.02-3.47), es decir, los pacientes con estas manifestaciones tuvieron 1.88 veces mayor probabilidad de desarrollar cáncer; mucocutáneas, con una RM de 1.76 (IC 95%, 1.04-2.96), es decir, que los pacientes que tuvieron estas manifestaciones tuvieron 76% más riesgo de desarrollar neoplasia maligna que los que no las presentaron, y manifestaciones articulares, que a diferencia de las anteriores, resultaron de menor riesgo, con una RM de 0.30 (IC 95%, 0.16-0.54); es decir, que los pacientes que presentaron manifestaciones articulares tuvieron 3.33 veces menor probabilidad de desarrollar neoplasia maligna. En cuanto a las manifestaciones renales, éstas también tuvieron un menor riesgo, pese a que la significancia fue limitrofe y el IC incluyó a la unidad (Cuadro 53).

Respecto a las manifestaciones generales de inicio de la ERA, la asociación entre la pérdida de peso y la presencia de cáncer fue de 1.77 (IC 95%, 1.05-3.04), es decir, que los

que presentaron esta manifestación tuvieron 77% mayor probabilidad de tener neoplasia maligna que los que no la presentaron (Cuadro 54).

Entre las manifestaciones articulares de inicio, la artropatía de Jaccoud fue la de mayor riesgo, con una RM de 4.46 (IC 95%, 1.56-13.89) en comparación con quienes no la presentaron, mientras que el riesgo para los que tuvieron artritis como manifestación clínica de inicio fue de 0.23 (IC 95%, 0.12-0.44), lo cual quiere decir que los pacientes que presentaron artritis tuvieron 4.35 veces menor riesgo de desarrollar neoplasia que aquéllos que no la presentaron (Cuadro 55).

Entre las manifestaciones mucocutáneas de inicio, la RM para esclerodermia y petequias fue de 3.05 (IC 95% 0.92-10.12) y 1.77 (IC 95% 0.74-4.24) respectivamente; sin embargo, no fueron significativas. La miositis, tuvo un riesgo de 1.45, que tampoco mostró significancia estadística (Cuadros 56 y 57).

Otras de las manifestaciones de importancia fueron las hematológicas. La de mayor riesgo fue la esplenomegalia, con una RM de 3.16 (IC 95%, 1.06-9.56) y dos fueron de menor riesgo: leucopenia, con una RM de 0.27 (IC 95%, 0.08-0.89) y linfopenia, con una RM de 0.46 (IC 95%, 0.21-0.99) (Cuadro 58).

En el caso de manifestaciones cardiopulmonares (pleuritis y pericarditis) la asociación no fue significativa (Cuadro 59).

De las manifestaciones gastrointestinales, dos fueron las de mayor importancia: hepatomegalia, con una RM de 10.90 (IC 95%, 2.18-54.57) y alteraciones esofágicas, con una RM de 4.29 (IC 95%, 1.73-10.61) (Cuadro 60).

La única manifestación neurológica significativa fue la mononeuritis múltiple ( $p=0.05$ ), con un RM de 9.83; sin embargo, el IC incluyó la unidad (IC 95%, 1.00-97.23) (Cuadro 61).

Al cuantificar el grado de asociación entre manifestaciones renales y el desarrollo de neoplasia maligna, dos de las cinco manifestaciones fueron de mayor riesgo (proteinuria con una RM de 1.47 y disminución de la depuración de creatinina con una RM de 1.1) y tres de menor riesgo (insuficiencia renal crónica, eritrocituria y síndrome nefrótico), aunque en ninguno de los casos esto fue estadísticamente significativo (Cuadro 62).

De las manifestaciones vasculares, dos fueron de mayor riesgo (úlceras en piernas y *livedo reticularis*) y dos de menor riesgo (fenómeno de Raynaud y abortos), pero ninguna tuvo significancia estadística (Cuadro 63).

Finalmente, la evaluación de las manifestaciones referentes a los órganos de los sentidos mostró que la queratoconjuntivitis sicca fue un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasia maligna, con una RM de 2.36 (IC 95%, 1.12-4.96, p=0.002) (Cuadro 64).

Respecto al riesgo asociado con el tipo de tratamiento recibido para la ERA, se encontró lo siguiente: el uso de cloroquina resultó con una RM de 0.25, significancia límite e IC preciso; otro de los medicamentos fueron las sales de oro, con un riesgo de 415.76; aunque el IC es amplio, el riesgo es significativo (p=0.03). En cuanto a la actividad clínica de la ERA, el riesgo fue de 2.74, es decir, que por cada unidad de cambio en el índice (0.01 del índice) el riesgo de desarrollar neoplasia se incrementó 2.74 veces; la significancia fue límite (Cuadro 65).

### 9.7 ANÁLISIS MULTIVARIADO

Con el propósito de cuantificar el grado de asociación entre el tipo de ERA como variable *dummy* y el desarrollo de neoplasia maligna controlando por variables potencialmente confusoras, así como de interacción, se probaron distintos modelos de regresión logística condicional multivariada, de los cuales fueron seleccionados tres.

Para evaluar el efecto de las variables de interés, primero se incorporó al modelo la variable factorizada (*dummy*) o efecto principal, que permaneció en el resto del análisis. Posteriormente, se agregó una a una las variables que tuvieron una significancia menor o igual a 0.20, con la finalidad de asegurar el ingreso de aquéllas que en el análisis previo no fueron significativas pero que podrían serlo en esta fase. Una vez identificadas las variables constantes, se generaron las variables de interacción lógicas (de acuerdo con el criterio estadístico y biológico) y se agregaron al modelo para obtener el modelo completo o saturado (cuadro 66), a fin de compararlo con el reducido (sin interacciones) a través de una prueba de razón de verosimilitud (LRT) y probar si existía modificación de efecto; para ello se estableció:

Ho : las interacciones no son significativas.

Ha : las interacciones son significativas.

$$LRT = -2 \ln(Lr/Lc) \sim \chi^2_{df}$$

donde:

$L_n$  = log de verosimilitud.

$L_r$  = modelo reducido.

$L_c$  = modelo completo o saturado.

$g_l$  = diferencia en el número de parámetros entre los modelos.

Una vez confirmada la significancia de una de las interacciones, se evaluó si existía confusión, quitando una o una cada variable potencialmente confusora para cada uno de los tres modelos y observando los cambios en las RM, significancia e IC 95% respecto del modelo correspondiente, que en cada caso fue considerado como el completo o estándar de oro.

Cabe señalar que para evaluar la significancia de las variables de interacción se tuvo un modelo saturado, mientras que para la confusión cada modelo fue considerado como completo; por lo tanto en total fueron cuatro modelos completos.

Finalmente, se seleccionaron los modelos logísticos que combinaban el menor número de variables, la mayor significancia e IC adecuado, con el propósito de obtener las variables que mejor explicasen el desarrollo de neoplasia maligna en pacientes con ERA.

Nomenclatura:

$\alpha$  = intercepto.

$\beta$  = exposición o efecto principal (*dummy*).

$\gamma_{1i}$  = coeficiente de la variable de pareamiento.

$\gamma_{2i}$  = coeficiente de las variables confusoras.

$\delta_j$  = coeficiente de las variables de interacción.

### Modelo 1

73

$$\text{Logit (neoplasia)} = \alpha + \beta_{1\text{ERA}} + \sum_{i=1} \gamma_{1i}v_{1i} + \gamma_2(\text{índice de sales de oro}) + \gamma_3(\text{manif. mucocut.}) + \gamma_4(\text{edad al dx ERA}) + \gamma_5(\text{artritis}) + \gamma_6(\text{manif. órg. sent.}) + \delta_1(\text{manif. órg. sent.}) (AR)$$

El primer modelo estuvo conformado por 10 variables: la de exposición (cuatro *dummy*) y seis de control (entre ellas la interacción de manifestación de los órganos de los sentidos y AR). La ERA con una RM mayor fue el SSP, con 17.92 (IC 95% 2.33-137.64), es decir, que los pacientes con SSP tuvieron 17.92 veces mayor riesgo de desarrollar neoplasia maligna comparados con los pacientes con LEG controlando por artritis como manifestación clínica de inicio, manifestaciones mucocutáneas, manifestaciones de los órganos de los sentidos, edad al momento del diagnóstico de la ERA, índice de sales de oro y por la interacción entre manifestaciones de los órganos de los sentidos y AR; dicho riesgo fue altamente significativo ( $p=0.006$ ). Los pacientes con DM-PM tuvieron 15.25 veces (IC 95% 1.83-126.70) mayor riesgo de desarrollar neoplasia maligna y la significancia fue de  $p=0.01$ , controlando por las demás variables. La RM para ED fue de 4.31 (IC 95% 0.97-19.05) y la significancia fue de  $p=0.05$ , controlando por el resto de las variables. El riesgo para los pacientes con AR fue de 2.73 (IC 95% 0.93-8.04), con la significancia más baja de todas las ERA ( $p=0.07$ ).

De las seis variables restantes, las siguientes fueron de riesgo (independientemente de las demás variables): índice de sales de oro, con una RM de 787.65 (estadísticamente significativo, pero con un IC extremadamente amplio), es decir, que por cada unidad de cambio en el índice (0.01 del índice) el riesgo de cáncer se incrementó 787.65 veces. La variable de interacción entre manifestaciones de los órganos de los sentidos y AR tuvo una RM de 8.72, lo cual quiere decir que los que tuvieron esta variable tuvieron 8.72 veces mayor probabilidad de desarrollar cáncer que los que no la presentaron, lo cual fue estadísticamente significativo. Manifestaciones mucocutáneas, con una RM de 5.05, es decir, que los pacientes que presentaron dichas manifestaciones tuvieron 5.05 veces mayor riesgo de desarrollar neoplasia que quienes no las presentaron, con IC y valor de  $p$  adecuados, controlando por las demás variables. Asimismo, la edad al momento del diagnóstico de ERA tuvo un riesgo cercano a la unidad (1.06), lo cual se traduce como sigue: por cada unidad de cambio en la edad (año), el riesgo de desarrollar cáncer se incrementa 6%. Las variables con una menor probabilidad fueron: artritis como manifestación clínica de inicio, con una RM de 0.33, es decir, que los que tuvieron ésta manifestación clínica de inicio tuvieron 33% del riesgo de desarrollar cáncer comparados con los que no la tuvieron; fue estadísticamente significativo pero con un IC impreciso, y manifestaciones de los órganos de los sentidos, con una probabilidad de 0.16 (o 16% del riesgo), con una significancia limítrofe y un IC que incluye a la unidad (Cuadro 67).

A pesar de que este modelo contiene una variable de control con significancia estadística limitrofe, es altamente significativo ( $p=0.0000$ ), por lo tanto, es un buen modelo para explicar el desarrollo de cáncer en los sujetos de estudio. Por otra parte, se evaluó confusión y se observaron cambios en las RM para cada una de las variables *dummy* una vez que se quitó cada variable confusora, observándose cambios mayores al 10% entre los riesgos del modelo completo y los del modelo sin la variable correspondiente: índice de sales de oro, manifestaciones mucocutáneas, edad al diagnóstico de la ERA y artritis como manifestación clínica de inicio, que en la mayoría de los casos fueron significativos; dado lo anterior las cuatro variables confundían la asociación entre ERA y cáncer, por lo que deben ser incluidas en análisis futuros (Cuadro 68).

Para evaluar si el este modelo ajustaba los datos se aplicó  $\chi^2$  como prueba de bondad de ajuste bajo la cual se especifica que:

Ho : el modelo no ajusta los datos.

Ha : el modelo ajusta los datos.

Una vez aplicada la prueba anterior, se obtuvo un valor de  $\chi^2 = 94.22$  y un valor de  $p < 0.00001$  por lo tanto el modelo sí ajusta los datos.

### Modelo 2

$$\text{Logit (neoplasia)} = \alpha + \beta_{1\text{ERA}} + \sum_{i=1}^{73} \gamma_{1iv1i} + \gamma_2(\text{Índice de sales de oro}) + \gamma_3(\text{manif. mucocut.}) + \gamma_4(\text{artropatía de Jaccoud}) + \gamma_5(\text{edad al dx ERA}) + \gamma_6(\text{manif. órg. sent.}) + \delta_1(\text{manif. órg.sent.}) (\text{AR})$$

El segundo modelo, respecto al anterior, tuvo el mismo número de variables y la significancia fue igual. Las variables que conforman dicho modelo son 10: la de exposición (cuatro *dummy*) y siete de control (una interacción). En orden de importancia, el riesgo para las enfermedades reumáticas fue el siguiente: RM de 21.31 (IC 95% 3.06-148.44) para SSP, es decir, que los pacientes con esta enfermedad tuvieron 21.31 veces mayor probabilidad de desarrollar neoplasia que los pacientes con LEG; el riesgo fue altamente significativo, pese a que el IC fue muy amplio o poco preciso. La siguiente enfermedad fue la DM-PM, con una RM de 15.45 (IC 95% 1.86-128.52), es decir, que los pacientes con DM-PM tuvieron

15.45 veces mayor riesgo de desarrollar cáncer que los pacientes con LEG; esto fue estadísticamente significativo, pero al igual que en la enfermedad anterior, el IC fue muy amplio. En cuanto a los pacientes con ED, éstos tuvieron 5.45 veces (IC 95% 1.30-22.88) mayor probabilidad comparados con los pacientes con LEG; esto fue estadísticamente significativo. Los pacientes que tuvieron la menor probabilidad de desarrollar neoplasia fueron los que tenían AR, con una RM de 1.92 (IC 95% 0.69-5.39), comparados con los pacientes de referencia; en este caso, es la única enfermedad en la que el riesgo tuvo una significancia limítrofe ( $p=0.06$ ), además el IC incluyó la unidad.

Entre las variables de control en el segundo modelo, obtuvimos seis, que en orden decreciente de riesgo son: Índice de sales de oro con 392.19, es decir, que por cada unidad de cambio del índice (0.01 del índice) el riesgo de desarrollar neoplasia se incrementa 392.19 veces, controlando por el resto de las variables, lo cual fue estadísticamente significativo, mientras que el IC es extremadamente amplio. La interacción entre las manifestaciones de los órganos de los sentidos y AR representó un riesgo ajustado por las demás variables 11.88 veces mayor, es decir, que los pacientes que tuvieron estas manifestaciones y AR tuvieron 11.88 veces mayor probabilidad de desarrollar cáncer que los pacientes sin alguna de las dos condiciones (con un valor  $p=0.05$ ). En cuanto a los pacientes con manifestaciones mucocutáneas, éstos tuvieron 5.13 veces mayor riesgo de desarrollar neoplasia maligna, independientemente de las demás variables de control (valor  $p=0.001$ ). La artropatía de Jaccoud también fue de riesgo para el desarrollo de cáncer, 4.66 veces mayor en los que presentaron la manifestación que en los que no la presentaron. Respecto a la edad al momento del diagnóstico de la ERA, la RM fue de 1.06 controlando por el resto de variables, es decir, que por cada unidad de cambio en la edad (año) el riesgo se incrementó 6%, independientemente de las otras variables de control; esto fue altamente significativo y el IC fue preciso. La última variable de este modelo fue la presencia de manifestaciones de los órganos de los sentidos, con una RM de 0.15 o 6.6 veces menos riesgo de desarrollar cáncer comparados con los que no presentaron la manifestación (Cuadro 69).

Se evaluó confusión y se observaron cambios en las RM para cada una de las variables *dummy* cuando se compararon con los riesgos en el modelo completo, cuyas diferencias en la mayoría de los casos fueron mayores al 10%, por lo que las cuatro variables de control: índice de sales de oro, manifestaciones mucocutáneas, artropatía de Jaccoud y la edad al

diagnóstico de la ERA, fueron variables que confundieron la asociación entre ERA y cáncer (Cuadro 70).

Para evaluar si el este modelo ajustaba los datos se aplicó  $\chi^2$  como prueba de bondad de ajuste bajo la cual se especifica que:

Ho : el modelo no ajusta los datos

Ha : el modelo ajusta los datos

Una vez aplicada la prueba anterior, se obtuvo un valor de  $\chi^2 = 91.66$  y un valor de  $p < 0.00001$  por lo tanto el modelo sí ajusta los datos.

### Modelo 3

$$\text{Logit (neoplasia)} = \alpha + \beta_{\text{tera}} \sum_{i=1}^{73} \gamma_{1iv} i + \gamma_2(\text{índice de sales de oro}) + \gamma_3(\text{manif. mucocut.}) + \gamma_4(\text{edad al dx ERA}) + \gamma_5(\text{manif. órg. sent.}) + \delta_1(\text{manif. órg. sent.}) (\text{AR})$$

El tercer modelo incluyó nueve variables, entre ellas la de exposición (cuatro *dummy*) y cinco de control (una interacción). En cuanto a los riesgos calculados para las distintas ERA, se observó lo siguiente: los pacientes con SSP tuvieron 18.75 veces (IC 95% 2.61-134.78) mayor probabilidad de desarrollar algún tipo de neoplasia maligna comparados con los pacientes con LEG, y esto fue altamente significativo ( $p=0.004$ ), con un IC tan amplio como el que se obtuvo en los modelos anteriores. Los pacientes con DM-PM tuvieron 14.73 veces (IC 95% 1.80-120.61) mayor probabilidad de desarrollar cáncer que los pacientes del grupo de referencia; esto fue estadísticamente significativo ( $p=0.01$ ) y el IC fue muy amplio. En el caso de la ED, los pacientes tuvieron una RM de 5.37 (IC 95% 1.27-22.64), es decir, que los pacientes con ED tuvieron 5.37 veces mayor probabilidad de desarrollar cáncer que los pacientes con LEG; el riesgo fue significativo y el IC no incluyó la unidad. Por último, los pacientes con AR tuvieron 1.96 veces (IC 95% 0.70-5.48) mayor riesgo comparados con los pacientes del grupo de referencia; esto no fue estadísticamente significativo y el IC incluyó la unidad.

Respecto a las variables de control, en orden de importancia se observó lo siguiente: nuevamente el índice de sales de oro tuvo la RM más alta, lo cual quiere decir que por cada unidad de cambio en dicho índice (0.01 del índice) el riesgo para el desarrollo de cualquier tipo de cáncer se incrementa 400.33 veces, independientemente de las demás variables incluidas en el modelo; esto fue estadísticamente significativo, mientras que el IC fue extremadamente amplio. Los pacientes que refirieron manifestaciones de los órganos de los sentidos y tener AR (interacción) tuvieron 12.34 veces mayor probabilidad de desarrollar neoplasia maligna comparados con los que no presentaron ambas condiciones y esto fue estadísticamente significativo. En cuanto a las manifestaciones mucocutáneas, los pacientes que las presentaron tuvieron 5.35 veces mayor riesgo de desarrollar neoplasia, independientemente de las demás variables incluidas, comparados con los que no las presentaron, lo cual fue altamente significativo ( $p < 0.0001$ ), con un IC adecuado. La edad al momento de la ERA tuvo un riesgo de 7%, es decir, por cada unidad de cambio en la edad (año) el riesgo se incrementa 7% y es estadísticamente significativo. Finalmente, en cuanto a las manifestaciones de los órganos de los sentidos, tuvieron una probabilidad menor de 0.14 o 14% del riesgo de desarrollar cáncer quienes presentaron las manifestaciones que quienes no las presentaron (Cuadro 71).

Al evaluar si existía confusión, se observaron los cambios en las RM para cada una de las variables *dummy* en contraste con las del modelo completo correspondiente, y las diferencias fueron evidentes, por lo tanto las tres variables de control: índice de sales de oro, manifestaciones mucocutáneas y edad al diagnóstico de la ERA fueron variables confusoras en la asociación entre ERA y cáncer (Cuadro 72).

Para evaluar si el este modelo ajustaba los datos se aplicó  $\chi^2$  como prueba de bondad de ajuste bajo la cual se especifica que:

$H_0$  : el modelo no ajusta los datos

$H_a$  : el modelo ajusta los datos

Una vez aplicada la prueba anterior, se obtuvo un valor de  $\chi^2 = 91.66$  y un valor de  $p < 0.00001$  por lo que se rechaza la hipótesis nula y se concluye que el modelo ajusta los datos.

Después de probar cada uno de los modelos, nos quedamos con los tres ya que explican de manera adecuada la asociación entre enfermedades reumáticas y el desarrollo de cáncer; además son modelos que tienen un número relativamente pequeño de variables, la significancia de las variables no varía mucho entre ellos y la significancia global es prácticamente igual.

## 10. DISCUSIÓN

### 10.1 DISCUSIÓN SOBRE LA METODOLOGÍA EMPLEADA

En vista de los objetivos y la factibilidad del estudio, el diseño más adecuado para su cumplimiento fue el de casos y controles. La literatura internacional ha reportado que uno de los principales obstáculos para cuantificar el grado de asociación entre enfermedades reumáticas y el desarrollo de cualquier tipo de neoplasia maligna es el número limitado de pacientes en algunas series, por lo tanto, este diseño es una de las formas de reunir un número de casos suficiente para determinar diferencias y estimar riesgos significativos, en caso de que éstos existan.<sup>146</sup>

Por otra parte, considerando la baja prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población general y la complejidad tanto del tratamiento como de la actividad clínica de las mismas, era más factible realizar el estudio en población hospitalaria.

Por la manera en que se llevó a cabo la búsqueda de los pacientes, incluyendo los archivos disponibles en el Instituto, suponemos que la probabilidad de perder casos fue muy baja.

Dada la posibilidad de no reunir un número suficiente de casos, el tamaño de muestra se calculó con una razón caso:control de 1:4; sin embargo, el número de casos obtenidos se colocó entre la segunda y tercera muestra calculada, en donde la diferencia es el riesgo (2.5 y 3 respectivamente). Es indudable que haber planeado desde el inicio del estudio incluir cuatro controles por caso aseguró un poder estadístico adecuado.<sup>147</sup>

La información se recabó a partir de una fuente secundaria (expediente clínico), de modo que los resultados estuvieron sujetos a la calidad de la información contenida en los expedientes. Ante dicha limitante, los criterios de selección fueron rigurosos en cuanto al factor de exposición (ERA), porque se quería evaluar el grado de asociación entre algunas ERA y el desarrollo de neoplasia maligna. Tanto los casos como los controles fueron tomados de la misma población fuente, lo que permitió hacer las comparaciones requeridas. Una ventaja de los controles hospitalarios es que podemos asumir razonablemente que los pacientes admitidos al mismo hospital al igual que los casos son miembros de la misma población fuente.<sup>148</sup>

Las variables que desde el inicio de la investigación se consideraron potencialmente confusoras (sexo, edad al momento del diagnóstico de la ERA y tiempo de evolución de la misma) no fueron controladas en el diseño porque esto implicaba la revisión de todos los expedientes de los pacientes con alguna de las enfermedades reumáticas en estudio, por lo

que se recurrió a un pareamiento con base en los primeros tres números del registro hospitalario, cuyo orden ascendente muestra qué tan reciente o antiguo fue el ingreso del paciente al Instituto, lo que a su vez permitió determinar si tanto los casos como los controles tenían un diagnóstico reciente o antiguo de la ERA. Esto resulta de gran importancia, debido a que los pacientes con un diagnóstico más antiguo y que desarrollaron cáncer tuvieron mayor probabilidad de ser sometidos por más tiempo a factores tales como el tratamiento, así como mayor riesgo de morir que los controles por la patología que presentaban (cáncer).

En cuanto a los sesgos más frecuentes en este tipo de estudios, tenemos los siguientes: el de memoria, el de clasificación errónea de la exposición y el de Berckson.

El sesgo de memoria no perjudicó al estudio, ya que toda la información se obtuvo exclusivamente del expediente clínico; no obstante, estuvimos sujetos a la calidad de los expedientes tanto para los casos como para los controles, por lo que el sesgo de información fue no diferencial.

Respecto al sesgo de clasificación errónea de la exposición, éste se contempló porque tanto algunos casos como controles fueron diagnosticados con mucha anterioridad y los criterios diagnósticos para cada una de las enfermedades se han complementado gradualmente con base en el mayor conocimiento de cada una de ellas; sin embargo, esto se aplicaría a casos y controles (no diferencial), por lo que el riesgo tendería hacia la unidad. Para reducir tal problema, se optó por aplicar en todos expedientes los criterios diagnósticos vigentes para cada enfermedad.

Es indudable que la validez externa del estudio (extrapolación de los resultados a la población) es limitada, debido básicamente a que se realizó en un hospital altamente especializado, donde la admisión de los pacientes es sumamente rigurosa. Tal característica supone la presencia del sesgo de Berckson, es decir, que los sujetos de estudio, por la enfermedad de base y los factores de riesgo asociados, tienen mayor probabilidad de ser atendidos en el Instituto que otros pacientes con enfermedad leve. Cabe recordar que en este estudio todos los sujetos tuvieron alguna enfermedad reumática y dentro de éstas el LEG la mayoría de las veces fue mucho más grave que cualquiera de las otras enfermedades, por lo que se podría contar con mayor información acerca de estos pacientes.<sup>149</sup>

## 10.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El reporte cada vez más frecuente de la asociación entre las ERA y neoplasia linfoproliferativa o tumores sólidos hace necesario establecer de manera precisa el riesgo para cada enfermedad reumática en particular.

De acuerdo con lo reportado, la mayor parte de la población en estudio estuvo constituida por mujeres (89.7%) y las enfermedades más frecuentes fueron LEG y AR.

Por otra parte, el tiempo transcurrido entre el inicio de la ERA y el diagnóstico de la misma fue en promedio de 4.1 años, lo cual puede explicarse de tres formas: o bien es el tiempo promedio necesario para que se cumplan los criterios diagnósticos mínimos, o el paciente acude con el médico cuando la sintomatología es tan clara que se cubren la mayoría de criterios para la enfermedad o el paciente es remitido de otros niveles de atención. En el segundo caso, se tiene el gran inconveniente de que podría tratarse de un paciente cuyo diagnóstico es realizado en forma tardía, cuando probablemente es candidato a desarrollar cáncer después de un breve tiempo; por lo tanto, podríamos estar ante un paciente en quien, lejos de diagnosticar tempranamente la enfermedad reumática y ofrecer un seguimiento estrecho, no se contempla la posibilidad de que se desarrolle cáncer. Es bien sabido que la mayoría de los pacientes (dependiendo de la enfermedad) inician con la ERA de manera incidiosa de leve a moderada, y en estos casos es cuando se debe vigilar con regularidad a los pacientes para identificar tempranamente cualquier cambio que sugiera malignización. Por fortuna, una mínima parte de los pacientes con un curso estable de la enfermedad desarrollan neoplasia.

Es evidente que la edad de inicio de la ERA entre casos y controles fue estadísticamente diferente ( $p=0.0000$ ); los controles fueron más jóvenes. Dado lo anterior, esperábamos que el tiempo de evolución de la ERA fuera menor en los casos que en los controles; sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo (Cuadro 24).

Al cuantificar el riesgo de desarrollar neoplasia maligna por tipo de ERA, los pacientes con SSP tuvieron 23.88 veces mayor probabilidad de desarrollar cáncer que los pacientes con LEG (2 388% mayor probabilidad de desarrollar cáncer); cuando se ajustó este riesgo, disminuyó dependiendo del modelo: 17.92 para el primero, 21.31 para el segundo y 18.75 para el tercero. Para DM-PM, los pacientes tuvieron 6.27 veces mayor riesgo de desarrollar neoplasia comparados con los de LEG (527% mayor probabilidad), mientras que en los modelos continuó en la segunda posición entre las enfermedades reumáticas; asimismo, el riesgo se incrementó, siendo de 15.25, 15.45 y 14.73 para el primero, segundo y tercer modelo respectivamente. En el caso de los pacientes con ED, éstos tuvieron 5.93 veces

mayor riesgo de desarrollar algún tipo de neoplasia comparados con los de LEG (493% más probabilidad); al ajustar el riesgo se mantuvo prácticamente igual, excepto en un modelo; los riesgos fueron 4.31, 5.45 y 5.37 para los modelos uno, dos y tres respectivamente. La enfermedad con el menor riesgo fue AR, donde la RM fue de 1.96 en comparación con los pacientes con LEG (96% mayor probabilidad); al controlar por otras variables, el riesgo se incrementó en todos los modelos y fueron muy similares entre sí: 2.73, 1.92 y 1.96 para los modelos uno, dos y tres respectivamente. La trascendencia de estos resultados estriba en que las RM, aunque disminuyen cuando se controla por otras variables, siguen siendo de riesgo; con esto se rechaza la hipótesis nula que nos dice: la RM en los pacientes con AR, ED, DM-PM y SSP es igual a la unidad.

Ho : RM AR vs LEG = 1  
 RM ED vs LEG = 1  
 RM SSP vs LEG = 1  
 RM DM-PM vs LEG = 1

Ha : RM AR vs LEG  $\neq$  1  
 RM ED vs LEG  $\neq$  1  
 RM SSP vs LEG  $\neq$  1  
 RM DM-PM vs LEG  $\neq$  1

Es necesario mencionar que el cálculo de tamaño de muestra se realizó pensando en las cinco ERA en conjunto. Dada la frecuencia de cada una de ellas en el Instituto (lo cual refleja la frecuencia de consulta por ERA), el número de casos obtenido para cada una de las enfermedades es muy diferente: para AR, que fue la más común, se tuvieron 185 pacientes, mientras que para DM-PM sólo fueron 12; esto puede explicar por qué hubo algunos IC extremadamente amplios.

Los riesgos antes mencionados concuerdan con lo reportado en la literatura, en lo que se refiere al orden de importancia de cada uno de ellos, es decir, que los pacientes con SSP son los que tienen mayor probabilidad de desarrollar algún tipo de cáncer, seguidos por los de DM-PM, ED y finalmente los pacientes con AR. Estos resultados se obtuvieron una vez que se controló por variables estadísticamente significativas; por ejemplo, un paciente con SSP que presentó manifestaciones clínicas mucocutáneas, de los órganos de los sentidos y artritis (de inicio), tomando en consideración la edad y que recibió tratamiento con sales de oro, tuvo 17.92 veces mayor probabilidad de desarrollar algún tipo de neoplasia que los pacientes con LEG y sin ninguna de las características mencionadas (Cuadro 67).

Por otro lado, se quería probar que el riesgo de desarrollar neoplasia maligna en estos pacientes existe independientemente del tipo de tratamiento recibido así como de la

actividad clínica de la enfermedad reumática. En el primer caso se confirmó la hipótesis y se encontró que el tratamiento con sales de oro incrementa el riesgo ya existente; cabe señalar que existen estudios donde se menciona que drogas tales como la azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil y metotrexate entre otras, se asocian con el riesgo de cáncer en pacientes con enfermedades reumáticas;<sup>24</sup> sin embargo, cuando comparamos los índices de tratamiento entre casos y controles encontramos que sólo fueron estadísticamente significativas las diferencias para sales de oro y clorambucil (cuadro 28). Al cuantificar el grado de asociación entre el desarrollo de cáncer y algún medicamento, fueron de riesgo el índice de sales de oro, clorambucil, ciclofosfamida y prednisona, no obstante que de éstas sólo fue significativo el de sales de oro; de hecho fue el único medicamento incluido en los tres modelos logísticos; a pesar de esto, cabe mencionar que en riesgo crudo para clorambucil fue extremadamente alto (RM 190.64) y aun cuando no fue significativo, esto probablemente se podría mejorar si se tuviera un mayor número de pacientes que recibieran dicho medicamento. En el caso de la actividad clínica de la ERA, se rechazó la hipótesis nula, por lo que la probabilidad de desarrollar neoplasia maligna es independiente de la actividad clínica de la enfermedad reumática. La actividad clínica de la ERA fue estadísticamente diferente entre casos y controles ( $p= 0.05$ ) y el riesgo crudo fue de 2.74 ( $p= 0.05$ ); sin embargo, cuando se cuantificó el riesgo ajustando por variables potencialmente confusoras, la actividad clínica quedó excluida de los modelos.

En los dos aspectos anteriores no debemos olvidar que algunos pacientes, por alguna razón, dejaron de acudir al hospital por un tiempo variable, en cuyo caso es difícil precisar el tiempo durante el cual recibían el medicamento o se exacerbaba la actividad clínica de la enfermedad; de cualquier forma, esto pudo afectar tanto a los casos como a los controles, aunque existe la posibilidad de que los pacientes con una ERA más agresiva tuvieran un mejor apego al tratamiento o mayor atención en cuanto a la presencia de alguna manifestación que pudiera sugerir actividad clínica.

Por otra parte, se debe considerar que el índice de tratamiento no contempla la dosis del medicamento en cuestión, por lo tanto, los riesgos sólo contemplan la proporción del tiempo de evolución durante el cual estuvo bajo tratamiento con cada fármaco en particular. De los 13 medicamentos analizados, sólo el índice de sales de oro fue el que se asoció estadísticamente, no obstante que el IC fue sumamente amplio en todos los modelos. Esto puede explicarse por el reducido número de pacientes que recibieron dicho medicamento.

Por otro lado, llama la atención que cuando se comparó el antecedente familiar de algún tipo de neoplasia las diferencias no fueron estadísticamente significativas y menos aún

cuando se calculó el grado de asociación entre estos antecedentes y el desarrollo de cáncer (Cuadro 52).

Otros de los antecedentes familiares evaluados fueron distintas enfermedades reumáticas (LEG, AR, DE, DM-PM y SSP) así como otras con algún compromiso inmunológico como diabetes *mellitus* y tiroiditis de Hashimoto y en ningún caso fueron relevantes.

Respecto a las manifestaciones clínicas de inicio, desde el principio del análisis se observaron diferencias significativas entre algunos grupos (articulares, mucocutáneas, gastrointestinales y de los órganos de los sentidos); esto no había sido reportado previamente, aunque debe considerarse que puede estar relacionado con el tipo de enfermedad reumática (Cuadro 26). Cuando se cuantificó el grado de asociación por grupo de manifestaciones clínicas éstas resultaron significativas, aunque de riesgo sólo fueron tres: manifestaciones gastrointestinales, de los órganos de los sentidos y mucocutáneas; el cuarto grupo, que son las manifestaciones articulares fue de menor riesgo (Cuadro 53).

Las manifestaciones clínicas de inicio también se evaluaron de manera específica y algunas fueron significativas desde el análisis más simple. Del total de manifestaciones clínicas específicas, nueve fueron significativas y de éstas siete fueron de riesgo (en orden decreciente): hepatomegalia (RM 10.90), mononeuritis múltiple (RM 9.83), artropatía de Jaccoud (RM 4.46), alteraciones esofágicas (RM 4.29), esplenomegalia (RM 3.16), queratoconjuntivitis *sicca* (RM 2.36) y pérdida de peso (RM 1.77). La artritis y leucopenia fueron de menor riesgo (RM 0.23 y 0.27 respectivamente). Una vez que se incluyeron estas variables a los modelos logísticos, sólo la artritis como manifestación clínica de inicio permaneció significativa y de menor riesgo; sin embargo, el modelo ajusta los datos aunque sólo incluye a la artritis como manifestación específica (Cuadro 67).

En cuanto al tipo de neoplasia, los tumores sólidos fueron más frecuentes (74.3%). Por tipo de ERA, la frecuencia de tumores sólidos y neoplasias linfoproliferativas fue similar a lo reportado en la literatura. Cabe resaltar que, sin contar los tumores de órganos genitales (masculinos y femeninos), las neoplasias linfoproliferativas fueron las más frecuentes (39.6%) y entre ellas los linfomas.

Por otra parte, el tamaño de muestra se hizo pensando en la presencia de neoplasia maligna en general (tumores sólidos y neoplasias linfoproliferativas), por lo que no se cuantificó el riesgo de desarrollar uno u otro tipo de neoplasia en particular. Sin embargo, por tipo de ERA, la distribución de las neoplasias fue la siguiente: en el caso de LEG, el mayor porcentaje correspondió a tumores sólidos (85.7%), mientras que en la literatura se reportan más neoplasias linfoproliferativas; con AR sucedió lo mismo, la frecuencia fue mucho más alta para tumores sólidos (76.5%); en ED, el porcentaje coincide con lo previamente

reportado (tumores sólidos 83.3%) al igual que para DM-PM (tumores sólidos 100%); por último, para SSP el porcentaje, al igual que en estudios anteriores, es mayor para neoplasias linfoproliferativas (72.7%) (Cuadro 21).

Otro resultado de importancia es que el tiempo promedio que se requirió para que un paciente desarrollara algún tipo de cáncer en promedio fue de 4.1 años, cifra menor a lo reportado en series anteriores; sin embargo, esto puede ser muy variable (desde uno hasta 16 años).<sup>3,52,67</sup>

Uno de los resultados más relevantes de este estudio es haber probado que los medicamentos inmunosupresores comúnmente preescritos (excepto sales de oro) en estos pacientes así como la actividad clínica de la enfermedad no son determinantes en el desarrollo de cáncer, no obstante que en el caso de las sales de oro se debe tener reserva en cuanto a su efecto modificador en los riesgos, aunque éste siempre representó un riesgo significativo, se debe tomar en cuenta la amplitud del intervalo.

Por otra parte, las variables que tuvieron un efecto confusor en la asociación del riesgo de desarrollar neoplasia fueron: el índice de sales de oro, manifestaciones mucocutáneas como manifestación clínica de inicio y la edad al momento del diagnóstico de la ERA estuvieron en los tres modelos, mientras que artritis y atrofia de Jaccoud sólo estuvieron en un modelo cada una. Algo realmente notorio fue que las manifestaciones mucocutáneas tuvieron mayor influencia en el incremento de los riesgos en la mayoría de las enfermedades, puesto que se observó que en los tres modelos cuando éstas eran excluidas, los riesgos disminuían considerablemente, situación que no fue tan marcada con otras variables. No obstante, todas las variables de control fueron necesarias para explicar de manera precisa la asociación entre ERA y cáncer debido a que son variables que intervienen en el incremento del riesgo en todos los tipos de enfermedades estudiadas, y dada su repercusión es conveniente que se tomen en cuenta para estudios posteriores.

Al igual que en otros estudios, es necesario tener series con un mayor número de pacientes para cada una de las enfermedades con objeto de estudiarlas de manera conjunta —como en este caso— o separadas, aunque como se sabe, en esta investigación se incluyeron todos aquellos pacientes que alguna vez fueron vistos en el Instituto y que reunieron los criterios (vigentes) mínimos para el diagnóstico de la ERA, por lo que la probabilidad de que la distribución de las neoplasias por tipo de enfermedad reumática previamente descrita se acerque a lo reportado en la literatura internacional aumenta.

## 11. CONCLUSIONES

Algunos de los resultados coinciden con lo reportado en la literatura, mientras que otros (como las manifestaciones clínicas de inicio de la enfermedad reumática) apenas se han mencionado. Entre los que coinciden tenemos la frecuencia de neoplasia por tipo de ERA, la edad de inicio de la misma y el tratamiento recibido (tipo y tiempo).

Podemos asegurar que el principal objetivo del estudio (probar que el grado de asociación entre el tipo de ERA y el desarrollo de neoplasia dependía del tipo de ERA) se ha cumplido; esto se evidenció en los riesgos crudos y se mantuvo en el análisis más detallado. Al igual que en la literatura, los pacientes con SSP tuvieron la mayor probabilidad de desarrollar cáncer, seguidos por los de DM-PM. Algo interesante es que los pacientes con AR fueron los de menor riesgo; paradójicamente, son los que han sido estudiados con mayor detenimiento. En cuanto a los pacientes con ED, pese a que constituyeron un grupo muy reducido, obtuvieron un riesgo más alto de lo reportado previamente.

Entre los factores de riesgo no identificados con anterioridad, encontramos algunas manifestaciones clínicas de inicio de ERA, siendo desde el análisis inicial las manifestaciones mucocutáneas y de los órganos de los sentidos las más importantes. En cuanto a las primeras, en todos los modelos resultaron de mayor riesgo y estadísticamente significativas; después de los síntomas generales, fueron las manifestaciones más comúnmente referidas, independientemente de la ERA evaluada. Por otro lado, el hecho de que fueran manifestaciones que se refirieron un año antes o después del diagnóstico de la enfermedad, es un fuerte argumento en el sentido de que la asociación existe independientemente de otros factores de riesgo involucrados. Es importante que estas manifestaciones hayan resultado significativas en nuestro estudio, pues no se habían reportado en estudios previos, lo que permite sugerir que un paciente con estas características puede ser candidato a desarrollar, tarde o temprano, algún tipo de neoplasia.

Otro grupo de manifestaciones identificadas en forma consistente en los distintos niveles de análisis fueron las de los órganos de los sentidos; si bien algunas manifestaciones pueden ser específicas de algún tipo de ERA, el riesgo fue mucho menor que para las manifestaciones mucocutáneas, pero en ambos casos fueron estadísticamente significativas.

Por otra parte, se evaluó un número considerable de manifestaciones clínicas de inicio específicas (de acuerdo con el grupo de manifestaciones); sin embargo, sólo una fue consistente en el análisis: la artritis, manifestación que se presentó en cerca de la mitad de los pacientes, con un riesgo similar en todos los modelos. Una manifestación interesante es

la artropatía de Jaccoud, la cual, si bien no fue tan frecuente, tuvo el riesgo más alto entre las manifestaciones específicas (controlando por otras variables); pese a ello, sólo quedó incluida en uno de los modelos logísticos.

En cuanto a los medicamentos utilizados en el tratamiento de las ERA, el empleo de las sales de oro requiere de mayor cautela, ya que su administración está fuertemente asociada con el desarrollo de neoplasia maligna. A pesar de que los riesgos para los 12 medicamentos restantes no fueron estadísticamente significativos, es recomendable hacer un seguimiento estrecho de los pacientes, ya que el tipo de tratamiento no es el único factor de riesgo involucrado.

Por otra parte, el efecto modificador del índice de sales de oro, así como el confusor de cinco variables previamente mencionadas, deben tomarse en cuenta para estudios posteriores, puesto que su influencia fue determinante en algunos casos para la sub o sobrestimación de los riesgos.

De acuerdo con lo reportado en la literatura internacional, este trabajo incluye cinco de las patologías más comúnmente asociadas con cáncer. Asimismo, el estudio es un primer acercamiento para determinar el grado de asociación entre algunas ERA y el desarrollo de cualquier tipo de neoplasia en población mexicana, por lo que resulta obligado realizar investigaciones posteriores, ya que se ha observado en otros países que el deterioro de los pacientes reumáticos que desarrollan cáncer es más rápido y la sobrevida disminuye.

Podemos afirmar que, independientemente de otros factores de riesgo asociados, el riesgo de desarrollar neoplasia maligna existe en estos pacientes y su magnitud depende del tipo de ERA.

Todo médico que trate a enfermos reumáticos (LEG, AR, ED, DM-PM o SSP) debe vigilarlos estrechamente, con el propósito de detectar cambios relevantes en la evolución de la enfermedad, así como identificar signos y síntomas sugestivos de malignidad, en cuyo caso los pacientes pueden ser candidatos a recibir un tratamiento oportuno y radical para disminuir en lo posible la probabilidad de desarrollar algún tipo de neoplasia.

Es indiscutible que se requiere de un mayor número de estudios en población mexicana para sustentar lo encontrado en esta investigación, ya que la mayoría de los estudios se han realizado en países como Estados Unidos, Canadá, Japón y Suecia entre otros. Una de las alternativas de solución es conformar estudios multicéntricos (dado que es difícil obtener una muestra adecuada) incluyendo pacientes seleccionados rigurosamente para evitar la incorporación de pacientes con diagnóstico dudoso de ERA.

## **12. FACTIBILIDAD**

La factibilidad del estudio se consideró en función del tiempo requerido en forma retrospectiva para reunir el mayor número de casos; con este propósito, se realizó una búsqueda exhaustiva a través de los diferentes archivos existentes en el INNSZ, para detectar los potenciales casos y sus respectivos controles, en el periodo comprendido entre 1960 y 1995.

## **13. LIMITACIONES**

Al igual que en cualquier estudio donde la información es obtenida de fuente secundaria —en este caso del expediente clínico—, estuvo sujeto a la calidad de la información vertida en dicha fuente; sin embargo, hasta el momento es la única forma de reunir un tamaño de muestra adecuado (problema que se ha presentado en la mayoría de los estudios reportados) en un tiempo razonable; de lo contrario, la factibilidad del estudio sería cuestionable.

## **14. ASPECTOS ÉTICOS**

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Diario Oficial 6 de enero de 1987), se puede considerar a la presente propuesta como una investigación sin riesgo debido a que está basada en la revisión de expedientes clínicos.

Este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"; así como apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos, ref. 453, 8 de diciembre de 1994.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## **12. FACTIBILIDAD**

La factibilidad del estudio se consideró en función del tiempo requerido en forma retrospectiva para reunir el mayor número de casos; con este propósito, se realizó una búsqueda exhaustiva a través de los diferentes archivos existentes en el INNSZ, para detectar los potenciales casos y sus respectivos controles, en el periodo comprendido entre 1960 y 1995.

## **13. LIMITACIONES**

Al igual que en cualquier estudio donde la información es obtenida de fuente secundaria —en este caso del expediente clínico—, estuvo sujeto a la calidad de la información vertida en dicha fuente; sin embargo, hasta el momento es la única forma de reunir un tamaño de muestra adecuado (problema que se ha presentado en la mayoría de los estudios reportados) en un tiempo razonable; de lo contrario, la factibilidad del estudio sería cuestionable.

## **14. ASPECTOS ÉTICOS**

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Diario Oficial 6 de enero de 1987), se puede considerar a la presente propuesta como una investigación sin riesgo debido a que está basada en la revisión de expedientes clínicos.

Este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"; así como apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos, ref. 453, 8 de diciembre de 1994.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## 12. FACTIBILIDAD

La factibilidad del estudio se consideró en función del tiempo requerido en forma retrospectiva para reunir el mayor número de casos; con este propósito, se realizó una búsqueda exhaustiva a través de los diferentes archivos existentes en el INNSZ, para detectar los potenciales casos y sus respectivos controles, en el periodo comprendido entre 1960 y 1995.

## 13. LIMITACIONES

Al igual que en cualquier estudio donde la información es obtenida de fuente secundaria —en este caso del expediente clínico—, estuvo sujeto a la calidad de la información vertida en dicha fuente; sin embargo, hasta el momento es la única forma de reunir un tamaño de muestra adecuado (problema que se ha presentado en la mayoría de los estudios reportados) en un tiempo razonable; de lo contrario, la factibilidad del estudio sería cuestionable.

## 14. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Diario Oficial 6 de enero de 1987), se puede considerar a la presente propuesta como una investigación sin riesgo debido a que está basada en la revisión de expedientes clínicos.

Este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"; así como apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos, ref. 453, 8 de diciembre de 1994.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## **15. CUADROS**

CUADRO 1. *Distribución porcentual de casos y controles por tipo de enfermedad reumática autoinmune\**

<i>Variable</i>	<i>Casos</i>	<i>%</i>	<i>Controles</i>	<i>%</i>	<i>Total</i>	<i>%</i>
LEG	14	18.9	118	39.9	132	35.7
AR	34	45.9	151	51.0	185	50.0
ED	6	8.1	9	3.0	15	4.1
DM-PM	9	12.2	3	1.0	12	3.2
SSP	11	14.9	15	5.1	26	7.0
<b>TOTAL</b>	<b>74</b>	<b>100</b>	<b>296</b>	<b>100</b>	<b>370</b>	<b>100</b>

\*Enfermedad reumática autoinmune (ERA).

CUADRO 2. *Distribución porcentual por tipo de enfermedad infecciosa en la infancia*

<i>Variable</i>	<i>Si</i>	<i>%</i>	<i>No</i>	<i>%</i>	<i>Valores faltantes</i>	<i>%</i>	<i>Total</i>
Enf. Exantemáticas	200	54.0	158	42.7	12	3.3	370
Sarampión	120	60.0	52	26.0	28	14.0	200
Varicela	85	42.5	87	43.5	28	14.0	200
Parotiditis	29	14.5	143	71.5	28	14.0	200
Rubéola	18	9.0	154	77.0	28	14.0	200
Faringoamigdalitis repetición	30	15.0	142	71.0	28	14.0	200
Otras	32	16.0	140	70.0	28	14.0	200

CUADRO 3. *Distribución porcentual por enfermedades concomitantes*

<i>Variable</i>	<i>Si</i>	<i>%</i>	<i>No</i>	<i>%</i>	<i>Total</i>
Diabetes mellitus	27	7.3	343	92.7	370
Tiroiditis de Hashimoto	7	1.9	363	98.7	370
Hipertensión arterial	46	12.4	324	87.6	370
Cardiopatía isquémica	7	1.9	363	98.1	370
Obesidad	24	6.5	346	93.5	370
Hepatitis	15	4.1	355	95.9	370
Anemia perniciosa	2	0.5	368	99.5	370

CUADRO 4. *Manifestaciones generales de inicio\* en ERA*

<i>Variable</i>	<i>Si</i>	<i>%</i>	<i>No</i>	<i>%</i>	<i>Total</i>
Síntomas generales	217	58.6	143	41.4	370
Fiebre	90	24.3	280	75.5	370
Pérdida de peso	102	27.6	368	72.4	370
Fatiga, astenia, adinamia	167	45.1	203	54.9	370

\*Un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 5. *Manifestaciones articulares de inicio\* de ERA*

<i>Variable</i>	<i>Si</i>	<i>%</i>	<i>No</i>	<i>%</i>	<i>Total</i>
Manif. articulares	311	84.1	59	15.9	370
Artritis	165	44.6	205	54.4	370
Artralgias	219	59.2	151	40.8	370
Artropatía de Jaccoud	13	3.5	357	96.5	370

\*Un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 6. *Manifestaciones mucocutáneas de inicio\* en ERA*

<i>Variable</i>	<i>Si</i>	<i>%</i>	<i>No</i>	<i>%</i>	<i>Total</i>
Manif. mucocutáneas	174	47.0	196	53.0	370
Eritema	92	24.9	278	75.1	370
Fotosensibilidad	77	20.8	293	79.2	370
Alopecia	73	19.7	297	80.3	370
Úlceras orales	62	16.8	308	83.2	370
Exantemas	22	5.9	348	94.1	370
Esclerodermia	12	3.2	358	96.8	370
Vasculitis cutánea	39	10.5	331	89.5	370
Petequias	27	7.3	343	92.7	370

\*Un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 7. *Manifestaciones musculares de inicio\* en ERA*

<i>Variable</i>	<i>Sí</i>	<i>%</i>	<i>No</i>	<i>%</i>	<i>Total</i>
<b>Manif. musculares</b>	15	4.1	355	95.9	370
Miositis	15	4.1	355	95.9	370

\*Un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 8. *Manifestaciones hematológicas de inicio\* en ERA*

<i>Variable</i>	<i>Sí</i>	<i>%</i>	<i>No</i>	<i>%</i>	<i>Total</i>
<b>Manif. hematológicas</b>	162	43.8	208	58.2	370
Leucopenia	44	11.9	326	88.1	370
Linfopenia	75	20.3	295	79.7	370
Trombocitopenia	27	7.3	343	92.7	370
Anemia hemolítica	15	4.1	355	95.9	370
Anemia	90	24.3	280	75.7	370
Linfadenopatía	31	8.4	339	91.6	370
Esplenomegalia	14	3.8	356	96.2	370

\*Un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 9. *Manifestaciones cardiopulmonares de inicio\* en ERA*

<i>Variable</i>	<i>Sí</i>	<i>%</i>	<i>No</i>	<i>%</i>	<i>Total</i>
<b>Manif. cardiopulmonares</b>	25	6.8	345	93.2	370
Pleuritis	12	3.2	358	96.8	370
Pericarditis	10	2.7	360	97.3	370
Neumonitis	2	0.5	368	99.5	370
Miocarditis	2	0.5	368	99.5	370
Hipertensión arterial pulmonar	3	0.8	367	99.2	370

\*Un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 10. *Manifestaciones gastrointestinales de inicio\* en ERA*

<i>Variable</i>	<i>Sí</i>	<i>%</i>	<i>No</i>	<i>%</i>	<i>Total</i>
<b>Manif. gastrointestinales</b>	29	7.8	341	92.2	370
Peritonitis	1	0.3	369	99.7	370
Alteraciones esofágicas	20	5.4	350	94.5	370
Daño hepático	1	0.3	369	99.7	370
Hepatomegalia	9	2.4	361	97.6	370

\*Un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 11. *Manifestaciones neurológicas de inicio\* en ERA*

<i>Variable</i>	<i>Sí</i>	<i>%</i>	<i>No</i>	<i>%</i>	<i>Total</i>
<b>Manif. neurológicas</b>	29	7.8	341	92.2	370
Mononeuritis múltiple	5	1.4	365	98.6	370
Polineuropatía	8	2.2	362	97.8	370
Convulsiones	5	1.4	365	98.6	370
Psicosis	4	1.1	366	98.9	370
Migraña	6	1.6	364	98.4	370
Síndrome orgánico cerebral	2	1.5	368	99.5	370

\*Un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 12. *Manifestaciones renales de inicio\* en ERA*

<i>Variable</i>	<i>Sí</i>	<i>%</i>	<i>No</i>	<i>%</i>	<i>Total</i>
<b>Manif. renales</b>	83	22.4	287	77.6	370
Proteinuria	40	10.8	330	89.2	370
Eritrocituria	52	14.1	318	85.9	370
Dism. de la dep. de creatinina	20	5.4	350	94.6	370
Síndrome nefrótico	15	4.1	355	95.9	370
Insuficiencia renal crónica	6	1.6	364	98.4	370

\*Un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 13. *Manifestaciones vasculares de inicio\* en ERA*

<i>Variable</i>	<i>Sí</i>	<i>%</i>	<i>No</i>	<i>%</i>	<i>Total</i>
Manif. vasculares	76	20.5	294	79.5	370
Trombosis venosa	5	1.4	365	98.6	370
Oclusión arterial	1	0.3	369	99.7	370
Úlceras en piernas	7	1.9	363	98.1	370
Isquemia cerebral transitoria	2	0.5	368	99.5	370
Abortos	7	1.9	363	98.1	370
<i>Livedo reticularis</i>	19	5.2	351	94.8	370
Raynaud	53	14.3	317	85.7	370

\*Un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 14. *Manifestaciones de inicio\* de los órganos de los sentidos*

<i>Variable</i>	<i>Sí</i>	<i>%</i>	<i>No</i>	<i>%</i>	<i>Total</i>
Manif. de órg. de los sentidos	70	18.9	300	81.1	370
Retinopatía	3	0.8	367	99.2	370
Queratoconjuntivitis <i>sicca</i>	38	10.3	332	89.7	370
Xerostomía	56	15.1	314	84.9	370
Uveítis	1	0.3	369	99.7	370
Otros pares craneales	7	1.9	363	98.1	370

\*Un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 15. *Criterios diagnósticos para 132 pacientes con LEG*

<i>Criterio*</i>	<i>Sí</i>	<i>%</i>
Poliartritis no erosiva	104	78.8
Acs. antinucleares	95	72.0
Daño hematológico	92	69.7
Daño inmunológico	72	54.6
Eritema malar	71	53.8
Fotosensibilidad	70	53.0
Afección renal	58	43.9
Úlceras orales	55	41.7
Serositis	22	16.7
Lupus Discoide	16	12.1
Daño neurológico	16	12.1

\*Colegio Americano de Reumatología.

CUADRO 16. *Criterios diagnósticos para 185 pacientes con AR*

<i>Criterio*</i>	<i>Sí</i>	<i>%</i>
Afección > de 3 grupos	159	85.9
Artritis simétrica	155	83.8
Rigidez matutina	152	82.2
Artritis en manos	146	78.9
Más de 6 semanas con los signos y síntomas	139	75.1
Factor reumatoide	137	74.1
Radiológico	132	71.3
2-5 visitas por médico	80	43.2
Nódulos reumatoides	31	16.8

\*Colegio Americano de Reumatología.

CUADRO 17. *Criterios diagnósticos para 15 pacientes con ED*

<i>Criterio*</i>	<i>Si</i>	<i>%</i>
Endurecimiento de la piel	14	93.3
Fenómeno de Raynaud	11	73.3
Esclerosis proximal	11	73.3
Afección esofágica	11	73.3
Biopsia con fibrosis	6	40.0
Compromiso pulmonar	5	33.3
Telangiectasias	5	33.3
Cicatrices en punta de dedos	4	26.7
Scl-70 o anticentrómero	2	13.3
Calcinosis	1	6.7

\*Colegio Americano de Reumatología.

CUADRO 18. *Criterios diagnósticos para 12 pacientes con DM-PM*

<i>Criterio*</i>	<i>Si</i>	<i>%</i>
Debilidad muscular	12	100.0
Evidencia histológica	9	75.0
Electromiografía	9	75.0
Evidencia enzimática	8	66.7
Heliótopo	5	41.7
Pápulas de Gottron	1	8.3

\*Criterios de Bohan y Pete.

CUADRO 19. *Criterios diagnósticos para 26 pacientes con SSP*

<i>Criterio*</i>	<i>Si</i>	<i>%</i>
Xerostomía	25	96.2
Queratoconjuntivitis <i>sicca</i>	22	84.6
Schirmer positiva	16	61.5
Crecimiento glandular	14	53.9
Sialografía	14	53.9
Biopsia salival	8	30.8
Gammagrafía	7	26.9
ANA	5	19.2
Rosa de bengala	4	15.4
Anti-Ro o Anti-La	0	0.0

\*Fox R, Robinson CA, Cord JC *et al.*

CUADRO 20. *Descripción de los casos (N=74)*

<i>Variable</i>	<i>casos</i>	<i>missing faltantes</i>	<i>mediana</i>
Edad al inicio de la neoplasia*	64	10	52.6
Edad al diagnóstico de la neoplasia*	73	1	54.1
Tiempo desde el inicio de la ERA al inicio de la neoplasia*	62	12	3.5
Tiempo desde el inicio de la ERA al diagnóstico de la neoplasia*	71	3	4.5
Tiempo desde el diagnóstico de la ERA al diagnóstico de la neoplasia*	73	1	1.89

\*Años.

CUADRO 21. Frecuencia de neoplasia de acuerdo con el tipo de enfermedad reumática autoinmune

ERA	Tumor sólido		Neoplasia linfoproliferativa		Total
		%		%	
LEG	12	85.7	2	14.3	14
AR	26	76.5	8	23.5	34
ED	5	83.3	1	16.7	6
DM-PM	9	100.0	0	0.0	9
SSP	3	27.3	8	72.7	11
<b>TOTAL</b>	<b>55</b>	<b>74.3</b>	<b>19</b>	<b>25.7</b>	<b>74</b>

p=0.05

CUADRO 22. Distribución por tipo de neoplasia de acuerdo con la CIE-10A\*

Neoplasia	Frecuencia	%
Tejido linfoide y hematopoyético (c80-c96)	19	39.6
Órganos digestivos (c15-c26)	9	18.8
Tiroides y otras glándulas endócrinas (c73-c75)	6	12.5
Melanoma y otros tumores malignos de piel (c43-c44)	4	8.3
Órganos intratorácicos y respiratorios (c30-c39)	2	4.2
Tumores malignos mesoteliales y de tejidos blandos (c45-c49)	1	2.0
Mal definidos, secundarios y sitio no especificado (c76-c80)	7	14.6
<b>TOTAL</b>	<b>48</b>	<b>100</b>
Órganos genitales femeninos (c51-c58)	16	16.7
Mama (c50)	8	33.3
<b>TOTAL</b>	<b>24</b>	<b>100</b>
Órganos genitales masculinos (c60-c63)	2	100
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>100</b>

\* Clasificación Internacional de Enfermedades, 10a revisión (CIE-10a).

CUADRO 23. Distribución de los casos de acuerdo con el tratamiento recibido para la neoplasia

<i>Tratamiento</i>	<i>Casos</i>	<i>%</i>
Cirugía	31	47.0
Quimioterapia	15	22.7
Quimioterapia y cirugía	8	12.1
Radioterapia y cirugía	5	7.6
Quimioterapia, radioterapia y cirugía	3	4.6
Quimioterapia y radioterapia	2	3.0
Radioterapia	2	3.0
TOTAL	66	100

CUADRO 24. Diferencia de algunas variables entre casos y controles

<i>Variable</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Valores faltantes</i>	<i>promedio</i>	<i>valor p</i>
Edad al inicio de la ERA*				
casos	74	5	51.2	<0.00001
controles	291		37.9	
Inicio de la ERA al corte*				
casos	72	4	10.3	0.4
controles	294		11.3	
Evolución de la ERA				
casos	74	3	5.7	0.4
controles	293		6.5	

\*Años.

CUADRO 25. *Diferencia de algunas enfermedades infecciosas en la infancia entre casos y controles*

Variable	Casos		Controles		Total	valor p
	Si	No	Si	No		
Sarampión	30	6	90	46	172	0.04
Parotiditis	10	26	19	117	172	0.04
Faringoamigdalitis de repetición	1	35	29	107	172	0.006

200 pacientes refirieron al menos una enfermedad.

28 Valores faltantes.

CUADRO 26. *Diferencia de manifestaciones clínicas de inicio\* entre casos y controles*

Variable	Casos n=74	Controles n=296	Total n=370	valor p
Manif. generales	43	174	370	0.9
Manif. articulares	50	261	370	<0.001
Manif. mucocutáneas	43	131	370	0.03
Manif. musculares	4	11	370	0.5
Manif. hematológicas	32	138	370	0.9
Manif. cardiopulmonares	5	20	370	1
Manif. gastrointestinales	15	14	370	<0.0001
Manif. neurológicas	9	20	370	0.1
Manif. renales	11	72	370	0.08
Manif. vasculares	15	61	370	0.9
Manif. de los órganos de los sentidos	20	50	370	0.04

\*Un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 27. *Diferencia de algunas manifestaciones clínicas de inicio\* entre casos y controles*

<i>Variable</i>	<i>Casos n=74</i>	<i>Controles n=296</i>	<i>Total n=370</i>	<i>valor p</i>
Pérdida de peso	28	74	370	0.02
Artritis	16	149	370	<0.0001
Artropatía de Jaccoud	7	6	370	0.002
Eritema	17	75	370	0.08
Úlceras orales	10	52	370	0.05
Linfopenia	9	66	370	0.01
Trombocitopenia	4	23	370	0.05
Alteraciones esofágicas	10	10	370	0.001
Hepatomegalia	6	3	370	0.003
Mononeuritis múltiple	3	2	370	0.05
Queratoconjuntivitis sicca	13	25	370	0.02

\*Un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 28. *Diferencia en el índice\* de tratamiento y actividad clínica entre casos y controles*

<i>Variable</i>	<i>Casos n=72</i>	<i>Controles n=294</i>	<i>valor p</i>
Índice de cloroquina	0.09	0.14	0.08
Índice de prednisona	0.27	0.23	0.27
Índice de azatioprina	0.03	0.06	0.11
Índice de ciclofosfamida	0.01	0.01	0.59
Índice de metotrexate	0.08	0.09	0.58
Índice de azulfidina	0.001	0.01	0.49
Índice de sales de oro	0.02	0.002	0.004
Índice de D-penicilamina	0.03	0.06	0.20
Índice de clorambucil	0.01	0.0003	0.05
Índice de actividad clínica	0.24	0.18	0.05

\*Índice = proporción del tiempo de evolución de la ERA bajo tratamiento o actividad clínica de la ERA.  
n = 366.

Valores faltantes = 4.

CUADRO 29. Diferencia de algunas variables por sexo

<i>Variable</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Valores faltantes</i>	<i>promedio</i>	<i>valor p</i>
Edad al inicio de la ERA*				
hombres	36	5	44.2	0.1
mujeres	329		40.2	
Inicio de la ERA al corte*				
hombres	38	4	11.7	0.6
mujeres	328		11.0	
Evolución de la ERA*				
hombres	38	3	5.5	0.4
mujeres	329		6.5	

\*Años.

CUADRO 30. Diferencia de manifestaciones clínicas de inicio\* por sexo

<i>Variable</i>	<i>Mujeres n=332</i>	<i>Hombres n=38</i>	<i>Total n=370</i>	<i>valor p</i>
Manif. generales	198	19	370	0.3
Manif. articulares	281	30	370	0.4
Manif. mucocutáneas	161	13	370	0.09
Manif. musculares	13	2	370	0.7
Manif. hematológicas	152	10	370	0.02
Manif. cardiopulmonares	23	2	370	1.00
Manif. gastrointestinales	26	3	370	1.00
Manif. neurológicas	27	2	370	0.8
Manif. renales	79	4	370	0.08
Manif. vasculares	70	6	370	0.03
Manif. de los órganos de los sentidos	64	6	370	0.8

\*Un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 31. Diferencia de algunas manifestaciones clínicas de inicio\* por sexo

Variable	Mujeres n=332	Hombres n=38	Total n=370	valor p
Eritema	88	4	370	0.03
Anemia	85	5	370	0.09
Trombosis venosa	3	2	370	0.08
Isquemia cerebral transitoria	0	2	370	0.01

\*Un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 32. Diferencia entre el índice\* de tratamiento y actividad clínica por sexo

Variable	Mujeres n=328	Hombres n=38	valor p
índice de cloroquina	0.14	0.06	0.03
índice de prednisona	0.24	0.20	0.34
índice de azatioprina	0.05	0.04	0.65
índice de ciclofosfamida	0.004	0.02	0.06
índice de metotrexate	0.09	0.08	0.87
índice de azulfidina	0.006	0.0003	0.47
índice de mercaptopurina	0.01	0.01	0.68
índice de D-penicilamina	0.05	0.06	0.79
índice de ciclofosfamida en bolos	0.004	0.02	0.10
índice de actividad clínica	0.20	0.17	0.56

\*Índice= proporción del tiempo de evolución de la ERA bajo tratamiento o con actividad clínica de la ERA.  
n = 366.

Valores faltantes = 4.

CUADRO 33. *Diferencias de manifestaciones clínicas de inicio por cuartiles de edad*

<i>Variable</i>	<i>Cuartil**</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Manifestaciones generales*	Q <sub>25</sub>	61	28.1	0.001
	Q <sub>50</sub>	58	26.7	
	Q <sub>75</sub>	47	21.7	
	Q <sub>100</sub>	51	23.5	
<b>TOTAL</b>		<b>217</b>	<b>100.0</b>	

\*Un año antes o después de la ERA.

\*\*Q.

CUADRO 34. *Diferencias de manifestaciones clínicas de inicio por cuartiles de edad*

<i>Variable</i>	<i>Cuartil**</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Manifestaciones mucocutáneas*	Q <sub>25</sub>	63	36.2	0.00000006
	Q <sub>50</sub>	46	26.4	
	Q <sub>75</sub>	33	19.0	
	Q <sub>100</sub>	32	18.4	
<b>TOTAL</b>		<b>174</b>	<b>100.0</b>	

\*Un año antes o después de la ERA.

\*\*Q.

CUADRO 35. *Diferencias de manifestaciones clínicas de inicio por cuartiles de edad*

<i>Variable</i>	<i>Cuartil**</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Manifestaciones hematológicas*	Q <sub>25</sub>	52	32.1	0.0003
	Q <sub>50</sub>	45	27.8	
	Q <sub>75</sub>	33	20.4	
	Q <sub>100</sub>	32	19.7	
<b>TOTAL</b>		<b>162</b>	<b>100.0</b>	

\*Un año antes o después de la ERA.

\*\*Q.

CUADRO 36. *Diferencias de manifestaciones clínicas de inicio por cuartiles de edad*

<i>Variable</i>	<i>Cuartil**</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Manifestaciones cardiopulmonares*	Q <sub>25</sub>	13	52.0	0.007
	Q <sub>50</sub>	3	12.0	
	Q <sub>75</sub>	4	16.0	
	Q <sub>100</sub>	5	20.0	
<b>TOTAL</b>		<b>25</b>	<b>100.0</b>	

\*Un año antes o después de la era.

\*\*Q.

CUADRO 37. *Diferencias de manifestaciones clínicas de inicio por cuartiles de edad*

<i>Variable</i>	<i>Cuartil**</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Manifestaciones gastrointestinales*	Q <sub>25</sub>	3	10.4	0.0009
	Q <sub>50</sub>	1	3.4	
	Q <sub>75</sub>	9	31.0	
	Q <sub>100</sub>	16	55.2	
<b>TOTAL</b>		<b>29</b>	<b>100.0</b>	

\*Un año antes o después de la era.

\*\*Q.

CUADRO 38. *Diferencias de manifestaciones clínicas de inicio por cuartiles de edad*

<i>Variable</i>	<i>Cuartil**</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Manifestaciones renales*	Q <sub>25</sub>	34	40.9	0.00006
	Q <sub>50</sub>	22	26.5	
	Q <sub>75</sub>	15	18.1	
	Q <sub>100</sub>	12	14.5	
<b>TOTAL</b>		<b>83</b>	<b>100.0</b>	

\*Un año antes o después de la ERA.

\*\*Q.

CUADRO 39. *Diferencias de manifestaciones clínicas de inicio por cuartiles de edad*

<i>Variable</i>	<i>Cuartil**</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Manifestaciones de los órganos de los sentidos*	Q <sub>25</sub>	9	12.9	0.0004
	Q <sub>50</sub>	10	14.3	
	Q <sub>75</sub>	18	25.7	
	Q <sub>100</sub>	32	47.1	
<b>TOTAL</b>		<b>70</b>	<b>100.0</b>	

\*Un año antes o después de la ERA.

\*\*Q.

CUADRO 40. *Diferencias de manifestaciones generales de inicio, por cuartiles de edad*

<i>Variable</i>	<i>Cuartil**</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Fiebre*	Q <sub>25</sub>	32	35.6	0.005
	Q <sub>50</sub>	23	25.6	
	Q <sub>75</sub>	20	22.2	
	Q <sub>100</sub>	15	16.6	
<b>TOTAL</b>		<b>90</b>	<b>100.0</b>	
Fatiga, astenia y adinamia*	Q <sub>25</sub>	51	30.5	0.01
	Q <sub>50</sub>	44	26.3	
	Q <sub>75</sub>	31	18.6	
	Q <sub>100</sub>	41	24.6	
<b>TOTAL</b>		<b>167</b>	<b>100.0</b>	

\*Un año antes o después de la ERA.

\*\*Q.

CUADRO 41. *Diferencias de manifestaciones articulares de inicio, por cuartiles de edad*

<i>Variable</i>	<i>Cuartil**</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Artritis*	Q <sub>25</sub>	52	31.5	0.009
	Q <sub>50</sub>	41	24.9	
	Q <sub>75</sub>	34	20.6	
	Q <sub>100</sub>	38	23.0	
<b>TOTAL</b>		<b>165</b>	<b>100.0</b>	
Artralgias*	Q <sub>25</sub>	41	18.7	0.04
	Q <sub>50</sub>	54	24.7	
	Q <sub>75</sub>	54	24.7	
	Q <sub>100</sub>	70	31.9	
<b>TOTAL</b>		<b>219</b>	<b>100.0</b>	
Artropatía de Jaccoud*	Q <sub>25</sub>	0	0.0	0.006
	Q <sub>50</sub>	5	38.5	
	Q <sub>75</sub>	0	0.0	
	Q <sub>100</sub>	8	61.5	
<b>TOTAL</b>			<b>100.0</b>	

\*Un año antes o después de la ERA.

\*\*Q.

CUADRO 42. *Diferencias de manifestaciones mucocutáneas de inicio, por cuartiles de edad*

<i>Variable</i>	<i>Cuartil**</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Eritema*	Q <sub>25</sub>	41	44.6	<0.0000001
	Q <sub>50</sub>	27	29.3	
	Q <sub>75</sub>	15	16.3	
	Q <sub>100</sub>	9	9.8	
<b>TOTAL</b>		<b>92</b>	<b>100.0</b>	
Fotosensibilidad*	Q <sub>25</sub>	34	39.5	<0.0000001
	Q <sub>50</sub>	32	37.2	
	Q <sub>75</sub>	17	19.8	
	Q <sub>100</sub>	3	3.5	
<b>TOTAL</b>		<b>86</b>	<b>100.0</b>	
Alopecia*	Q <sub>25</sub>	33	47.1	<0.0000001
	Q <sub>50</sub>	24	34.3	
	Q <sub>75</sub>	10	14.3	
	Q <sub>100</sub>	3	4.3	
<b>TOTAL</b>		<b>70</b>	<b>100.0</b>	
Úlceras orales*	Q <sub>25</sub>	29	46.8	0.0000009
	Q <sub>50</sub>	19	30.6	
	Q <sub>75</sub>	9	14.5	
	Q <sub>100</sub>	5	8.1	
<b>TOTAL</b>		<b>62</b>	<b>100.0</b>	
Exantemas*	Q <sub>25</sub>	11	50.0	0.01
	Q <sub>50</sub>	6	27.3	
	Q <sub>75</sub>	3	13.6	
	Q <sub>100</sub>	2	9.1	
<b>TOTAL</b>		<b>22</b>	<b>100.0</b>	

\*Un año antes o después de la ERA.

\*\*Q.

CUADRO 43. *Diferencias de manifestaciones hematológicas de inicio, por cuartiles de edad*

<i>Variable</i>	<i>Cuartil**</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Leucopenia*	Q <sub>25</sub>	22	50.0	0.00004
	Q <sub>50</sub>	11	25.0	
	Q <sub>75</sub>	8	18.2	
	Q <sub>100</sub>	3	6.8	
<b>TOTAL</b>		<b>44</b>	<b>100.0</b>	
Linfopenia*	Q <sub>25</sub>	30	40.0	0.0002
	Q <sub>50</sub>	21	28.0	
	Q <sub>75</sub>	14	18.7	
	Q <sub>100</sub>	10	13.3	
<b>TOTAL</b>		<b>75</b>	<b>100.0</b>	
Trombocitopenia*	Q <sub>25</sub>	12	44.5	0.04
	Q <sub>50</sub>	7	25.9	
	Q <sub>75</sub>	4	14.8	
	Q <sub>100</sub>	4	14.8	
<b>TOTAL</b>		<b>27</b>	<b>100.0</b>	
Anemia hemolítica*	Q <sub>25</sub>	8	53.3	0.03
	Q <sub>50</sub>	4	26.7	
	Q <sub>75</sub>	1	6.7	
	Q <sub>100</sub>	2	13.3	
<b>TOTAL</b>		<b>15</b>	<b>100.0</b>	

\*Un año antes o después de la ERA.

\*\*Q.

CUADRO 44. *Diferencias de manifestaciones cardiopulmonares de inicio, por cuartiles de edad*

<i>Variable</i>	<i>Cuartil**</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Pleuritis*	Q <sub>25</sub>	7	58.3	0.04
	Q <sub>50</sub>	1	8.3	
	Q <sub>75</sub>	2	16.7	
	Q <sub>100</sub>	2	16.7	
<b>TOTAL</b>		<b>12</b>	<b>100.0</b>	
Pericarditis*	Q <sub>25</sub>	6	60.0	0.05
	Q <sub>50</sub>	1	10.0	
	Q <sub>75</sub>	2	20.0	
	Q <sub>100</sub>	1	10.0	
<b>TOTAL</b>		<b>10</b>	<b>100.0</b>	

\*Un año antes o después de la ERA.

\*\*Q.

CUADRO 45. *Diferencia de manifestación gastrointestinal de inicio, por cuartiles de edad*

<i>Variable</i>	<i>Cuartil**</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Alteraciones esofágicas*	Q <sub>25</sub>	3	15.0	0.01
	Q <sub>50</sub>	0	0.0	
	Q <sub>75</sub>	6	30.0	
	Q <sub>100</sub>	11	55.0	
<b>TOTAL</b>			<b>100.0</b>	

\*Un año antes o después de la ERA.

\*\*Q.

CUADRO 46. *Diferencia de manifestación neurológica de inicio, por cuartiles de edad*

<i>Variable</i>	<i>Cuartil**</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Convulsiones*	Q <sub>25</sub>	4	80.0	0.02
	Q <sub>50</sub>	1	20.0	
	Q <sub>75</sub>	0	0.0	
	Q <sub>100</sub>	0	0.0	
<b>TOTAL</b>		<b>5</b>	<b>100.0</b>	

\*Un año antes o después de la ERA.

\*\*Q.

CUADRO 47. *Diferencias de manifestaciones renales de inicio, por cuartiles de edad*

<i>Variable</i>	<i>Cuartil**</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Proteinuria*	Q <sub>25</sub>	19	47.5	0.002
	Q <sub>50</sub>	9	22.5	
	Q <sub>75</sub>	6	15.0	
	Q <sub>100</sub>	6	15.0	
<b>TOTAL</b>		<b>40</b>	<b>100.0</b>	
Eritrocituria*	Q <sub>25</sub>	19	36.5	0.05
	Q <sub>50</sub>	13	25.0	
	Q <sub>75</sub>	12	23.1	
	Q <sub>100</sub>	8	15.4	
<b>TOTAL</b>		<b>52</b>	<b>100.0</b>	
Síndrome nefrótico*	Q <sub>25</sub>	8	53.3	0.02
	Q <sub>50</sub>	4	26.7	
	Q <sub>75</sub>	3	20.0	
	Q <sub>100</sub>	0	0.0	
<b>TOTAL</b>		<b>15</b>	<b>100.0</b>	

\*Un año antes o después de la ERA.

\*\*Q.

CUADRO 48. *Diferencias de manifestaciones de los órganos de los sentidos de inicio, por cuartiles de edad*

<i>Variable</i>	<i>Cuartil**</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Queratoconjuntivitis sicca*	Q <sub>25</sub>	22	57.9	0.00006
	Q <sub>50</sub>	10	26.3	
	Q <sub>75</sub>	4	10.5	
	Q <sub>100</sub>	2	5.3	
<b>TOTAL</b>		<b>38</b>	<b>100.0</b>	
Xerostomía*	Q <sub>25</sub>	27	48.2	0.0008
	Q <sub>50</sub>	15	26.8	
	Q <sub>75</sub>	8	14.3	
	Q <sub>100</sub>	6	10.7	
<b>TOTAL</b>		<b>56</b>	<b>100.0</b>	

\*Un año antes o después de la ERA.

\*\*Q.

CUADRO 49 *Correlación entre el índice\* de tratamiento y actividad clínica por edad*

<i>Variable</i>	<i>r</i>	<i>r<sup>2</sup></i>	<i>valor p</i>
Índice de cloroquina	-0.16	0.02	0.003**
Índice de prednisona	-0.21	0.04	<0.0001**
Índice de azatioprina	-0.20	0.04	0.0002**
Índice de ciclofosfamida	-0.02	0.0004	0.6
Índice de ciclofosfamida en bolos	-0.15	0.02	0.6
Índice de metilprednisolona	-0.09	0.008	0.1
Índice de metotrexate	0.08	0.007	0.1
Índice de azulfidina	-0.04	0.002	0.4
Índice de sales de oro	0.01	0.0002	0.8
Índice de D-penicilamina	-0.003	0.0000	1.0
Índice de mercaptopurina	-0.06	0.004	0.2
Índice de ciclosporina	-0.02	0.0006	0.6
Índice de clorambucil	0.06	0.004	0.2
Índice de actividad clínica	-0.02	0.0006	0.6

\*Índice = proporción del tiempo de evolución de la ERA bajo tratamiento o actividad clínica de la enfermedad

\*\*estadísticamente significativo

CUADRO 50. *Análisis bivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia*

<i>Variable</i>	<i>RM*</i>	<i>IC 95%</i>	<i>valor p</i>
DM-PM vs LEG	23.88	5.74-99.29	0.000**
SSP vs LEG	6.27	2.33-16.70	0.000**
ED vs LEG	5.93	1.75-20.07	0.004**
AR vs LEG	1.96	1.01-3.80	0.05**

\*RM=Razón de momios.

\*\*Estadísticamente significativa.

Variable factorizada: ERA, categoría de referencia: LEG

CUADRO 51. *Análisis bivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia*

<i>Variable*</i>	<i>RM</i>	<i>IC 95%</i>	<i>valor p</i>
DM-PM	2.00	0.18-22.06	0.6
Cardiopatía	1.17	0.67-2.05	0.6
Hipertensión arterial	0.87	0.53-1.46	0.6
Diabetes mellitus	0.83	0.35-1.98	0.7
AR	0.83	0.35-1.98	0.7
Colagenopatía	0.8	0.23-2.79	0.7
LEG	0.79	0.22-2.84	0.7

\*Antecedentes heredofamiliares.

CUADRO 52. *Análisis bivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia*

<i>Variable*</i>	<i>RM</i>	<i>IC 95%</i>	<i>valor p</i>
Linfoma	4.00	0.25-63.95	0.3
Cáncer de pulmón	1.82	0.54-6.14	0.3
Cáncer de próstata	1.60	0.31-8.25	0.6
Cáncer cérvico uterino	1.55	0.59-4.08	0.4
Cáncer de colon	0.82	0.09-7.60	0.9
Cáncer gástrico	0.73	0.20-2.62	0.6
Leucemia	0.48	0.06-4.01	0.5

\*Antecedentes heredofamiliares.

CUADRO 53. Análisis bivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia

<i>Variable*</i>	<i>RM</i>	<i>IC 95%</i>	<i>valor p</i>
Manif. gastrointestinales	5.06	2.30-11.11	0.000**
Manif. de los órganos de los sentidos	1.88	1.02-3.47	0.04**
Manif. mucocutáneas	1.76	1.04-2.96	0.03**
Manif. musculares	1.45	0.46-4.57	0.5
Manif. neurológicas	1.20	0.84-4.71	0.1
Manif. cardiovasculares	1.00	0.36-2.71	0.9
Manif. generales	0.98	0.57-1.67	0.9
Manif. vasculares	0.98	0.52-1.89	0.9
Manif. hematológicas	0.97	0.58-1.65	0.9
Manif. renales	0.52	0.25-1.07	0.07
Manif. articulares	0.30	0.16-0.54	0.000**

\*Manifestaciones clínicas de inicio, un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

\*\*Estadísticamente significativa.

CUADRO 54. Análisis bivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia

<i>Variable*</i>	<i>RM</i>	<i>IC 95%</i>	<i>valor p</i>
Pérdida de peso	1.77	1.05-3.04	0.03**
Fatiga-astenia-adinamia	1.17	0.66-1.95	0.6
Fiebre	1.10	0.61-1.98	0.8

\*Manifestaciones generales, un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

\*\*Estadísticamente significativa.

CUADRO 55. Análisis bivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia

<i>Variable*</i>	<i>RM</i>	<i>IC 95%</i>	<i>valor p</i>
Artropatía de Jaccoud	4.46	1.56-13.89	0.006**
Artralgias	0.74	0.39-1.40	0.3
Artritis	0.23	0.12-0.44	0.000**

\*Manifestaciones articulares, un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

\*\*Estadísticamente significativa.

CUADRO 56. *Análisis bivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia*

<i>Variable*</i>	<i>RM</i>	<i>IC 95%</i>	<i>valor p</i>
Esclerodermia	3.05	0.92-10.12	0.07
Petequias	1.77	0.74-4.24	0.2
Alopecia	1.43	0.28-2.69	0.3
Eritema	0.87	0.48-1.61	0.6
Úlceras orales	0.73	0.37-1.52	0.4
Vasculitis cutánea	0.69	0.27-1.75	0.4
Exantemas	0.63	0.18-2.14	0.5
Fotosensibilidad	0.54	0.27-1.10	0.09

\*Manifestaciones mucocutáneas, un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 57. *Análisis bivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia*

<i>Variable*</i>	<i>RM</i>	<i>IC 95%</i>	<i>valor p</i>
Miositis	1.45	0.46-4.57	0.5

\*Manifestación muscular, un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 58. *Análisis bivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia*

<i>Variable*</i>	<i>RM</i>	<i>IC 95%</i>	<i>valor p</i>
Esplenomegalia	3.16	1.06-9.56	0.04**
Linfadenopatía	1.67	0.75-3.72	0.2
Trombocitopenia	1.45	0.23-2.04	0.5
Anemia	1.21	0.66-2.23	0.5
Linfopenia	0.46	0.21-0.99	0.05**
Leucopenia	0.27	0.08-0.89	0.03**

\*Manifestaciones hematológicas, un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

\*\*Estadísticamente significativa.

CUADRO 59. *Análisis bivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia*

<i>Variable*</i>	<i>RM</i>	<i>IC 95%</i>	<i>valor p</i>
Pleuritis	2.07	0.60-7.19	0.2
Pericarditis	0.43	0.05-3.46	0.4

\*Manifestaciones cardiovasculares, un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 60. *Análisis bivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia*

<i>Variable*</i>	<i>RM</i>	<i>IC 95%</i>	<i>valor p</i>
Hepatomegalia	10.90	2.18-54.57	0.004**
Alteraciones esofágicas	4.29	1.73-10.61	0.002**

\*Manifestaciones gastrointestinales, un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

\*\*Estadísticamente significativa.

CUADRO 61. *Análisis bivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia*

<i>Variable*</i>	<i>RM</i>	<i>IC 95%</i>	<i>valor p</i>
Mononeuritis múltiple	9.83	1.00-97.23	0.05**
Psicosis	4.00	0.56-28.40	0.2
Polineuropatía	1.33	0.27-6.61	0.7
Migraña	0.79	0.08-7.28	0.8

\*Manifestaciones neurológicas, un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

\*\*Estadísticamente significativa.

CUADRO 62. *Análisis bivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia*

<i>Variable*</i>	<i>RM</i>	<i>IC 95%</i>	<i>valor p</i>
Proteinuria	1.47	0.27-1.70	0.4
Dism. de la depuración de creatinina	1.01	0.33-3.11	1.0
Insuficiencia renal crónica	0.83	0.10-7.10	0.9
Eritrocituria	0.43	0.17-1.11	0.08
Síndrome nefrótico	0.29	0.04-2.17	0.2

\*Manifestaciones renales, un año antes del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 63. *Análisis bivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia*

<i>Variable*</i>	<i>RM</i>	<i>IC 95%</i>	<i>valor p</i>
Úlceras en piernas	1.60	0.31-8.25	0.6
<i>Livedo reticularis</i>	1.08	0.35-3.31	0.9
Fenomeno de Raynaud	0.92	0.44-1.95	0.8
Abortos	0.67	0.08-5.54	0.7

\*Manifestaciones vasculares, un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

CUADRO 64. *Análisis bivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia*

<i>Variable*</i>	<i>RM</i>	<i>IC 95%</i>	<i>valor p</i>
Otros pares craneales	3.55	0.70-18.11	0.1
Queratoconjuntivitis <i>sicca</i>	2.36	1.12-4.96	0.02**
Retinopatía	2.00	0.18-22.06	0.6
Xerostomía	1.59	0.82-3.09	0.2

\*Manifestaciones de los órganos de los sentidos, un año antes o después del diagnóstico de la ERA.

\*\*Estadísticamente significativa.

CUADRO 65. Análisis bivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia

Variable*	RM	IC 95%	valor p
Índice de sales de oro	415.76	1.92-89879.93	0.03**
Índice de clorambucil	190.64	0.0008-42537644.72	0.4
Índice de ciclofosfamida	2.72	0.06-122.06	0.6
Índice de prednisona	1.54	0.65-3.65	0.3
Índice de metotrexate	0.60	0.13-2.85	0.5
Índice de cloroquina	0.25	0.05-1.14	0.07
Índice de d-penicilamina	0.15	0.01-2.05	0.2
Índice de azatioprina	0.14	0.01-1.62	0.1
Índice de azulfidina	0.03	0.0000009-983.70	0.5
Índice de actividad clínica	2.74	0.93-8.03	0.06

\*Índice = proporción del tiempo de evolución de la ERA durante el cual estuvo bajo tratamiento o con actividad clínica de la ERA.

\*\*Estadísticamente significativa.

CUADRO 66. Análisis multivariado: regresión logística condicional, para el desarrollo de neoplasia, modelo saturado

Variable	RM	IC 95%	valor p
SSP*	4.17	0.24-72.95	0.3
DM-PM*	10.92	0.06-2081.04	0.4
ED*	0.10	6.56e-09-1640911	0.8
AR*	5.92	0.03-1047.376	0.5
Artritis	0.27	0.11-0.70	0.006
Artropatía de Jaccoud	4.12	1.0-17.01	0.05
Manif. mucucutáneas	4.64	1.53-14.02	0.006
Manif. de los órganos de los sentidos	0.13	0.01-1.54	0.11
Edad al diagnóstico de la ERA	1.06	1.00-1.12	0.05
Índice de sales de oro	26309.85	1.47-4.72e+08	0.04
Actividad clínica de la ERA	6.05	0.35-105.22	0.2
AR por edad**	0.99	0.93-1.05	0.700
ED por edad**	1.00	0.90-1.13	0.900
DM-PM por edad**	1.20	0.73-1.97	0.400
ssp por edad**	1.02	0.93-1.13	0.600
AR por manif. de los órg. de los sentidos**	10.25	0.73-144.51	0.100
AR por actividad clínica**	1.41	0.04-55.30	0.900
ED por actividad clínica**	0.01	3.80e-06-9.16	0.200
DM-PM por actividad clínica**	0.0001	5.79e-15-917610.9	0.400
SSP por actividad clínica**	719.6	0.18-2859642	0.100

\*Categoría de referencia LEG.

\*\*Interacción.

\*\*\*Chi<sup>2</sup>=113.34, valor p del modelo 0.000.

CUADRO 67. Análisis multivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia, primer modelo

Variable	RM	IC 95%	valor p
ssp*	17.92	2.33-137.64	0.006
DM-PM*	15.25	1.83-126.69	0.01
ED*	4.31	0.97-19.05	0.05
AR*	2.73	0.93-8.04	0.07
Indice de sales de oro	787.65	1.38-450484.97	0.04
Manif. de los órganos de los sentidos por AR**	8.72	1.03-73.71	0.05
Manif. mucucutáneas	5.05	2.03-12.57	0.001
Edad al diagnóstico de la ERA	1.06	1.03-1.09	<0.001
Artritis	0.33	0.15-0.74	0.01
Manif. de los órganos de los sentidos	0.16	0.02-1.08	0.1

\*Categoría de referencia LEG.

\*\*Interacción.

\*\*\*Chi<sup>2</sup>=94.22, valor p del modelo 0.000.

CUADRO 68. Evaluación de las variables de confusión para el primer modelo

ERA	RM del modelo completo	RM sin el índice de sales de oro	RM sin manif. mucocutáneas	RM sin edad al dx de la ERA	RM sin artritis	RM sin variables de confusión
SSP	17.92*	21.99*	8.6	27.08*	18.75*	17.22*
DM-PM	15.25*	17.72*	15.78*	22*	14.73*	24.75*
ED	4.31*	4.93*	3.22	6.07*	5.37*	7.09*
AR	2.73	3.42*	1.02	4.6	1.96	1.52
Interacción	8.72*	7.97	7.87*	6.32	12.34	8.68*
valor p del modelo	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

\*estadísticamente significativo

CUADRO 69. Análisis multivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia, segundo modelo

Variable	RM	IC 95%	valor p
SSP*	21.31	3.06-148.44	0.002
DM-PM*	15.45	1.86-128.52	0.01
ED*	5.45	1.30-22.88	0.02
AR*	1.92	0.69-5.39	0.2
Índice de sales de oro	392.19	1.00-153990.3	0.05
Manif. de los órganos de los sentidos por AR**	11.88	1.51-93.24	0.02
Manif. mucocutáneas	5.13	2.07-12.68	<0.000
Artopatía de Jaccoud	4.66	1.22-17.80	0.02
Edad al diagnóstico de la ERA	1.06	1.04-1.09	<0.000
Manif. de los órganos de los sentidos	0.14	0.02-0.86	0.03

\*Categoría de referencia LEG.

\*\*Interacción.

\*\*\*Chi<sup>2</sup>= 91.66, valor p del modelo 0.0000.

CUADRO 70. Evaluación de las variables de confusión para el segundo modelo

ERA	RM del modelo completo	RM sin el índice de sales de oro	RM sin manif. mucocutáneas	RM sin edad al dx de la ERA	RM sin art. Jaccoud	RM sin variables de confusión
ssp	21.31*	26.22*	10.30*	35.49*	18.75*	17.22*
DM-PM	15.45*	18.02*	15.96*	32.08*	14.74*	24.75*
ED	5.45*	6.18*	4.09*	7.91*	5.37*	7.09*
ar	1.92	2.42	0.68	2.77*	1.96	11.25
Interacción	11.88*	10.54*	10.97*	10.55*	12.34*	8.68*
valor p del modelo	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

\*estadísticamente significativo

CUADRO 71. *Análisis multivariado: regresión logística condicional para el desarrollo de neoplasia, tercer modelo*

<i>Variable</i>	<i>RM</i>	<i>IC 95%</i>	<i>valor p</i>
SSP*	18.75	2.61-134.78	0.004
DM-PM*	14.73	1.80-120.61	0.01
ED*	5.37	1.27-22.64	0.02
AR*	1.96	0.70-5.48	0.2
Índice de sales de oro	400.33	1.06-151561.00	0.05
Manif. de los órganos de los sentidos por AR**	12.34	1.56-97.83	0.02
Manif. mucocutáneas	5.35	2.19-13.08	<0.0001
Edad al diagnóstico de la ERA	1.07	1.04-1.09	<0.0001
Manif. de los órganos de los sentidos	0.14	0.02-0.90	0.04

\*CATEGORÍA DE REFERENCIA LEG.

\*\*INTERACCIÓN.

\*\*\* $\chi^2 = 86.48$ , VALOR P DEL MODELO 0.0000.

CUADRO 72. *Evaluación de las variables de confusión para el tercer modelo*

<i>ERA</i>	<i>RM del modelo completo</i>	<i>RM sin el índice de sales de oro</i>	<i>RM sin manif. mucocutáneas</i>	<i>RM sin edad al dx de la ERA</i>	<i>RM sin variables de confusión</i>
SSP	18.75*	21.99*	8.61*	14.69*	17.22*
DM-PM	14.73*	17.72*	17.79*	19.23*	24.75*
ED	5.37*	4.93	3.22	5.17*	7.09*
AR	1.96	3.42	1.02	2.06	1.52
Interacción	12.34	7.97	7.87*	5.97	8.68*
valor p del modelo	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

\*estadísticamente significativo

## 16.1 ANEXO 1

### Definición de variables

- Edad. Se consideró la edad en años cumplidos al momento del diagnóstico de la ERA.
- Sexo. Se incluyeron pacientes de uno u otro sexo.
- Tiempo de evolución. Tiempo transcurrido entre el momento que se confirmó el diagnóstico de la ERA y el corte (fecha de la muerte o de la última consulta).
- Tiempo en riesgo. Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la ERA y el diagnóstico de la neoplasia maligna (casos).
- Enfermedades Reumáticas Autoinmunes (ERA).<sup>69</sup>

Lupus Eritematoso Generalizado (LEG). Enfermedad crónica de naturaleza autoinmunomediada por inmunocomplejos. Cursa con remisiones y exacerbaciones, y cualquier órgano o sistema puede estar involucrado.

Artritis Reumatoide (AR). Enfermedad inflamatoria crónica, multisistémica y de origen autoinmune, en las articulaciones produce sinovitis crónica que provoca destrucción articular y deformaciones residuales, y fuera de ellas, una gama de manifestaciones extraarticulares; cursa con remisiones y exacerbaciones, pero invariablemente origina deformidad articular incapacitante.

Esclerodermia (ED). Trastorno generalizado del tejido conectivo, caracterizado por engrosamiento y fibrosis de la piel y membranas sinoviales, afección variable de los vasos sanguíneos y parénquima de diversos órganos internos, principalmente corazón, pulmón, esófago, intestino, riñón y toroides.

Dermatomiositis-polimiositis (DM-PM). La polimiositis es una enfermedad inflamatoria no supurativa de curso crónico y etiología desconocida; se caracteriza por debilidad muscular, elevación de cpk y cambios electromiográficos; cuando se presentan lesiones dermatológicas específicas, se denomina dermatomiositis.

Síndrome de Sjögren Primario (SSP). Enfermedad sistémica autoinmune que afecta glándulas exócrinas y órganos extraglandulares a través de una infiltración linfocitaria. Se denomina primario cuando no está asociado a otra enfermedad autoinmune.

-Neoplasia maligna. Serán todas aquéllas enfermedades cuya característica sea la proliferación acelerada y desordenada de las células de cualquier órgano, confirmada histopatológicamente. Se incluyeron tanto las neoplasias linfoproliferativas como tumores sólidos.

-Actividad clínica de la ERA. Se tomó el criterio vertido por el médico en el expediente clínico, tantas veces como el paciente haya presentado datos de actividad durante la evolución de la enfermedad. Una forma de evaluar la actividad fue a través de los cambios en los esquemas de tratamiento registrados en las notas de evolución. A partir de la suma de los episodios de actividad se calculó un índice de actividad total (ver plan de análisis estadístico).

-Índice de tratamiento. Se consideró la suma de periodos bajo los cuales el paciente recibió corticosteroides o agentes inmunosupresores durante su atención en el Instituto (ver plan de análisis estadístico).

-Índice de actividad clínica de la ERA. Se consideró la suma de periodos bajo los cuales el paciente permaneció con actividad de la ERA durante su atención en el Instituto (ver plan de análisis estadístico).

## 16.2 ANEXO 2

Criterios diagnósticos vigentes para cada una de las enfermedades reumáticas autoinmunes del estudio.

**Lupus eritematoso generalizado:** se consideró a un paciente con LEG de acuerdo con los criterios preliminares publicados en 1971 por el Colegio Americano de Reumatología (*Diagnostic Therapeutic Criteria Committe*) y revisados en 1982. La clasificación se basa en 11 criterios, y se requiere que un paciente reúna cuatro o más, en serie o simultáneamente, durante cualquiera de los periodos de observación.

1. Exantema malar fijo. Eritema fijo, plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a abarcar los pliegues nasolabiales.
2. Exantema discoide. Placas eritematosas elevadas con descamación queratinica adherente o tapones foliculares; a veces retracción atrófica en las lesiones antiguas.
3. Fotosensibilidad. Exantema cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico.
4. Ulceración oral o nasofaríngea. Ulceración bucal o nasofaríngea, habitualmente dolorosa, observadas en el examen físico.
5. Artritis no erosiva. Artritis no erosiva en dos más articulaciones periféricas, caracterizadas por hipersensibilidad al tacto, hinchazón o derrame articular.
6. Serositis
  - a) Pleuritis, historia convincente de dolor pleurítico o frote pleural auscultado por el médico o evidencia de derrame pleural.
  - b) Pericarditis, documentada por ECG, frote pericárdico o evidencia de derrame pericárdico.
7. Trastornos renales
  - a) Proteinuria persistente mayor de 0.5 gr por día o mayor de 3+ si no se cuantifica.
  - b) Cilindros celulares de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
8. Trastornos neurológicos.
  - a) Convulsiones en ausencia de toxicidad medicamentosa y alteraciones metabólicas conocidas; por ejemplo, uremia, cetoacidosis y desequilibrio electrolítico.
  - b) Psicosis en ausencia de toxicidad medicamentosa y alteraciones metabólicas conocidas; por ejemplo uremia, cetoacidosis y desequilibrio electrolítico.

9. Trastornos hematológicos.

- a) Anemia hemolítica con reticulosis.
- b) Leucopenia, menos de 4 000 mm<sup>3</sup> en dos o más ocasiones.
- c) Linfopenia, menos de 1 500 mm<sup>3</sup> en dos o más ocasiones.
- d) Trombocitopenia, menos de 100 000 mm<sup>3</sup> en ausencia de citotoxicidad medicamentosa.

10. Trastornos inmunológicos

- a) Células LE positivas.
- b) Anticuerpos anti-DNA: para el DNA nativo en titulaciones anormales.
- c) Anticuerpos anti-Sm: para el antígeno nuclear Sm.
- d) Pruebas séricas falsas positivas para sífilis por lo menos durante seis meses consecutivos, confirmadas por la prueba de inmovilización del *Treponema pallidum* por la prueba de absorción de anticuerpos fluorescentes para el *Treponema*.

11. Anticuerpos antinucleares. Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por prueba equivalente, en cualquier momento o en ausencia de medicación implicada en el síndrome de lupus inducido por medicamentos.

**Artritis reumatoide:** se catalogó como portador de AR a todo aquel paciente que cumpliera con cuatro de los siete criterios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología en 1987. Los criterios del uno al cuatro, deben estar presentes por lo menos durante seis semanas.

- 1. Rigidez matutina. Esta debe tener por lo menos una hora de duración y que esté presente por lo menos durante seis semanas.
- 2. Artritis en tres o más articulaciones, por lo menos durante seis semanas.
- 3. Artritis en manos, por lo menos durante seis semanas.
- 4. Artritis simétrica. Se refiere a la afección bilateral de las articulaciones; puede comprometer cualquier articulación diartrodial, aunque en algunas articulaciones, como las metacarpofalángicas, interfalángico proximales y los carpos, es muy característico y en otras como las interfalángicas distales es inusual.
- 5. Nódulos subcutáneos. Éstos deben ser observados por el médico, y están presentes sobre las eminencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxtarticulares.
- 6. Factor reumatoide. El factor reumatoide en suero determinado por un método que sea positivo en menos de 5% de los sujetos normales.

7. Cambios radiográficos. Deben incluir, la presencia de erosiones o descalcificación ósea localizada en las articulaciones afectadas y no sólo cambios degenerativos. Los cambios degenerativos no excluyen el diagnóstico.
8. Más de seis semanas. Los signos y síntomas deben ser continuos durante por lo menos seis semanas.
9. Dos a cinco visitas por médico.

**Polimiositis-Dermatomiositis:** los cinco criterios mayores que pueden utilizarse para el diagnóstico de PM y DM son los siguientes (Bohan y Peter, 1975):

1. Debilidad muscular. Ésta es simétrica y se presenta en los músculos de los miembros superiores y en los flexores del cuello; progresa con las semanas, puede haber disfagia y compromiso de los músculos respiratorios.
2. Evidencia histológica. La biopsia muscular puede presentar necrosis con fibras tipo I y II, fagocitosis, regeneración con basofilia, sarcolema con núcleo y nucléolo prominentes, atrofia con distribución perifascicular, variación en el tamaño de las fibras y un exudado inflamatorio a menudo perivascular.
3. Incremento en suero de enzimas de músculo esquelético, principalmente de CPK, aldolasa, TGO, TGP y DHL.
4. Electromiografía. Se puede presentar una tríada electromiográfica caracterizada por: a) potenciales de fibrilación e irritabilidad después de la inserción de la aguja de prueba; b) potenciales polifásicos complejos a menudo de corta duración, indicativos de contracción de fibras involuntarias, y c) salvas repetitivas de potenciales de acción de alta frecuencia.
5. Pápulas de Gottron. Dermatitis sobre el dorso de las manos, principalmente articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, además de maléolo medial de la rodilla y codo (éste signo es más común en DM).
6. Heliotropo. Consiste en una decoloración lila de los párpados con edema periorbital.

### **Esclerodermia**

Se estableció el diagnóstico de esclerodermia en todo aquél paciente que presentó al menos cuatro de los siguientes criterios:

1. Endurecimiento de la piel. En la fase temprana aparece edema indoloro, bilateral, simétrico, con fóvea de las manos y dedos que puede comprometer antebrazos, pies y

piernas. El edema persiste de algunas semanas a varios meses y gradualmente es reemplazado por una fase indurativa (engrosamiento, tirantez y endurecimiento de la piel) que inicia en los dedos.

2. Raynaud. Interrupción paroxística del riego sanguíneo de los dedos. En la mayoría de los pacientes, la reacción comienza con la aparición de cambios cutáneos o con manifestaciones reumáticas. Además de los dedos de las manos, el palidecimiento inducido por el frío (cianosis-hipertermia reactiva) puede aparecer en los dedos de los pies y otras localizaciones acras como la punta de la nariz, lengua, labios y lóbulos de las orejas.
3. Esclerosis proximal. Engrosamiento, tensión o induración de la piel de los dedos y de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas. Estos cambios pueden afectar a toda la extremidad, la cara, el cuello y el tronco (tórax y abdomen).
4. Calcinosis. Las calcificaciones subcutáneas se presentan con mayor frecuencia en los extremos de los dedos. Estas calcificaciones varían de tamaño, desde depósitos puntiformes finos a grandes masas localizadas en las rodillas o en los codos, así como en otras eminencias óseas.
5. Afección esofágica. En la mayoría de los pacientes se presenta disfunción esofágica que es la manifestación de afección visceral más común. Además de los síntomas debidos al reflujo esofágico y a la esofagitis péptica, algunos pacientes tienen dificultad para la deglución, ya que los alimentos tienden a permanecer en la porción terminal del esófago.
6. Compromiso pulmonar (fibrosis pulmonar bibasal). Patrón reticular bilateral con densidades lineales o líneo-nodulares más pronunciado en las porciones basales de los pulmones en una radiografía ántero-posterior, puede tomar un aspecto moteado difuso. Estos cambios no deben ser atribuibles a una enfermedad pulmonar primaria.
7. Telangiectasias. Pequeñas máculas en forma de ramificaciones que aparecen en los dedos, cara, labios, lengua y antebrazos.
8. scl-70 o centrómero. Anticuerpo anticentrómero; es una proteína nuclear no histona con peso molecular de 70 000 daltons, con un patrón de inmunofluorescencia moteado fino difuso.
9. Biopsia con fibrosis. La biopsia de piel tomada durante la fase indurativa activa revela un aumento notable de fibras colágenas compactas en la dermis reticular, adelgazamiento de la epidermis con pérdida de las papilas epidérmicas, atrofia de los anexos e hialización y fibrosis de las arteriolas.

10. Cicatrices en punta de dedos. Son áreas deprimidas en la punta de los dedos o pérdida del pulpejo distal a consecuencia de isquemia.

**Síndrome de Sjögren Primario:** se establecerá el diagnóstico de Sx de Sjögren en aquel paciente que cumpla con tres de los siguientes criterios:

1. Queratoconjuntivitis *sicca*. Sensación de cuerpo extraño en el ojo que se describe como si existiera arenilla, sensación de quemazón, acumulación de material mucoso en el canto interno de predominio nocturno, disminución del lagrimeo, fotosensibilidad, enrojecimiento y fatiga ocular.
2. Schirmer. Disminución del lagrimeo que se demuestra con una prueba de papel filtro (<5mm/5min.).
3. Rosa de bengala. La exploración con lámpara de hendidura muestra una tinción de rosa de bengala o fluoresceína en puntos de la conjuntiva y córnea, tiras de restos corneales y disminución en el tiempo de ruptura de la cintilla de lágrima.
4. Xerostomía. Sequedad de mucosa oral.
5. Biopsia salival. Datos de infiltración linfocitaria en glándulas salivales menores.
6. Crecimiento glandular. Crecimiento intermitente de la glándula de consistencia firme, con fluctuaciones rápidas en su tamaño.
7. Sialografía. La sialografía secretora con medio de contraste radiopaco muestra desorganización glandular. El flujo de saliva de la parótida es menor del normal que es de 5ml/10min/glándula.
8. Gammagrafía.
9. Anticuerpos antinucleares. Anticuerpos antinucleares de patrón homogéneo o de punto.
10. Anticuerpos anti-ro o anti-la. Anticuerpos específicos contra antígenos nucleares extraíbles por ácido; los anti-la son relativamente específicos para SSP, mientras que los anti-ro pueden encontrarse en SSP o en el secundario asociado a LEG.

### 16.3 ANEXO 3

**Tumor sólido.** Quedan incluidas las siguientes patologías (códigos C00-C80 de la Clasificación Internacional de Enfermedades/OMS - 10a revisión CIE-10a):

- Tumores malignos de labio, cavida oral y faringe (C00-C14)
  - Tumor maligno del labio
  - Tumor maligno de base de la lengua
  - Tumor maligno de partes no especificadas de la lengua
  - Tumor maligno de encía
  - Tumor maligno de suelo de la boca
  - Tumor maligno del paladar
  - Tumor maligno de partes no especificadas de la boca
  - Tumor maligno de las glándulas parótidas
  - Tumor maligno de partes no especificadas de glándulas salivales
  - Tumor maligno de amígdalas
  - Tumor maligno de la orofaringe
  - Tumor maligno de la nasofaringe
  - Tumor maligno de los senos piriformes
  - Tumor maligno de hipofaringe
  - Tumor maligno de otros sitios de labio, cavidad oral y faringe
  
- Tumores malignos de órganos digestivos (C15-C26)
  - Tumor maligno de esófago
  - Tumor maligno de estómago
  - Tumor maligno de intestino delgado
  - Tumor maligno de colon
  - Tumor maligno unión rectosigmoidea
  - Tumor maligno de recto
  - Tumor maligno de ano y canal anal
  - Tumor maligno de hígado y conductos biliares intrahepáticos
  - Tumor maligno de vesícula biliar
  - Tumor maligno de otros sitios del tracto biliar
  - Tumor maligno de páncreas
  - Tumor maligno de otros sitios digestivos mal definidos

**-Tumores malignos de órganos intratorácicos y respiratorios (C30-C39)**

- Tumor maligno de cavidad nasal y oído medio
- Tumor maligno de senos accesorios
- Tumor maligno de laringe
- Tumor maligno de tráquea
- Tumor maligno de bronquios y pulmón
- Tumor maligno de timo
- Tumor maligno de corazón, mediastino y pleura
- Tumor maligno de otros órganos intratorácicos

**-Tumores de hueso y cartilago articular (C40-C41)**

- Tumor maligno de hueso y cartilago de extremidades
- Tumor maligno de hueso y cartilago de otros sitios

**-Melanoma y otros tumores malignos de piel (C43-C44)**

- Melanoma maligno de piel
- Otros tumores malignos de piel

**-Tumores malignos mesoteliales y de tejidos blandos (C45-C49)**

- Mesotelioma
- Sarcoma de Kaposi
- Tumores malignos de nervios periféricos y Sistema Nervioso Autónomo
- Tumores malignos de peritoneo y retroperitoneo
- Tumores malignos de otros tejidos conectivos y tejidos blandos

**-Tumores malignos de mama (C50)**

- Tumor maligno de mama

**-Tumores malignos de órganos genitales femeninos (C51-C58)**

- Tumor maligno de vulva
- Tumor maligno de vagina
- Tumor maligno de cuello uterino
- Tumor maligno de cuerpo uterino
- Tumor maligno de útero parte no especificada

- Tumor maligno de ovario
- Otros tumores malignos de órganos genitales femeninos
  
- Tumores malignos de órganos genitales masculinos (C60-C63)
  - Tumor maligno de pene
  - Tumor maligno de próstata
  - Tumor maligno de testículo
  - Otros tumores malignos de órganos genitales masculinos
  
- Tumores malignos del tracto urinario (C64-C68)
  - Tumor maligno de riñón excepto pelvis renal
  - Tumor maligno de pelvis renal
  - Tumor maligno de uretra
  - Tumor maligno de vejiga
  - Otros tumores malignos de órganos urinarios
  
- Tumores malignos de ojo, cerebro y otras partes del SNC (C69-C72)
  - Tumor maligno de ojo y anexos
  - Tumor maligno de meninges
  - Tumor maligno de cerebro
  - Tumor maligno de médula espinal
  - Tumor maligno de nervios craneales y otras partes del SNC
  
- Tumores malignos de tiroides y otras glándulas endócrinas (C73-C75)
  - Tumor maligno de glándula tiroides
  - Tumor maligno de glándula suprarrenal
  - Tumor maligno de otras glándulas endócrinas
  
- Tumores malignos mal definidos, secundarios y sitio no especificado (C76-C80)
  - Tumor maligno de otros sitios mal definidos
  - Tumor maligno secundario y no especificado de nódulos linfáticos
  - Tumor maligno secundario de órganos respiratorios y digestivos
  - Tumor maligno secundario a otros sitios
  - Tumor maligno sin especificación de sitio

**Neoplasia linfoproliferativa.** Quedan incluidas las siguientes patologías (códigos C81-C96 de la Clasificación Internacional de Enfermedades/OMS - 10a revisión CIE-10a).

- Tumores malignos de tejido linfoide y hematopoyético (C80-C96)
  - Enfermedad de Hodgkin
  - Linfoma folicular (nodular) no-Hodgkin
  - Linfoma difuso no-Hodgkin
  - Linfoma de células T periférico y cutáneo
  - Otros linfomas y tipos no especificados de no-Hodgkin
  - Enfermedades inmunoproliferativas malignas
  - Mieloma múltiple y tumores malignos de células plasmáticas
  - Leucemia linfoide
  - Leucemia mieloide
  - Leucemia monocítica
  - Otras leucemias y células no específicas
  - Otros tumores malignos del tejido linfoide y hematopoyético



### Neoplasias linfoproliferativas

	Fams. 1 <sup>er</sup> grado	Fams. 2 <sup>o</sup> grado
19. Leucemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Linfoma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Mieloma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Tumores sólidos</b>		
22. Cáncer pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Cáncer gástrico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Cáncer cérvico uterino	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Cáncer de próstata	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Cáncer de colon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Otros tumores; especificar: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Otros antecedentes; especificar: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

#### Enfermedades exantemáticas y febriles en la infancia

29. Enfermedades exantemáticas de la infancia  Sí  No  NHD
30. Especificar: \_\_\_\_\_
31. Especificar: \_\_\_\_\_

#### Enfermedades concomitantes

32. *Diabetes mellitus*  Sí  No  NHD
33. Tiroiditis de Hashimoto  Sí  No  NHD
34. Hipertensión arterial  Sí  No  NHD
35. Cardiopatía isquémica  Sí  No  NHD
36. Obesidad  Sí  No  NHD
37. Hepatitis  Sí  No  NHD
38. Anemia perniciosa  Sí  No  NHD
39. Poliposis familiar  Sí  No  NHD
40. Otras; especificar: \_\_\_\_\_  Sí  No  NHD
41. Otras; especificar: \_\_\_\_\_  Sí  No  NHD

42. Fecha de inicio de la enfermedad reumática autoinmune  
(primera manifestación atribuible a la enfermedad)

Día	Mes	Año	

43. Fecha de diagnóstico de la enfermedad reumática autoinmune

Día	Mes	Año	

### MANIFESTACIONES DE INCIO DE LA ENFERMEDAD REUMÁTICA AUTOINMUNE

(± 1 AÑO DE LA FECHA DEL DIAGNÓSTICO)

- |                             |                             |                             |                              |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 44. SÍNTOMAS GENERALES      | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 45. Fiebre                  | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 46. Pérdida de peso         | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 47. Fatiga-astenia-adinamia | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 48. ARTICULARES             | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 49. Artritis                | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 50. Artralgias              | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 51. Jaccoud                 | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 52. MUCOCUTÁNEAS            | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 53. Eritema                 | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 54. Fotosensibilidad        | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 55. Alopecia                | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 56. Úlceras orales          | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 57. Exantemas               | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 58. Esclerodermia           | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 59. Vasculitis cutánea      | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 60. Petequias               | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 61. MUSCULARES              | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 62. Miositis                | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 63. HEMATOLÓGICAS           | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 64. Leucopenia              | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 65. Linfopenia              | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 66. Trombocitopenia         | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 67. Anemia hemolítica       | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 68. Anemia                  | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 69. Linfadenopatía          | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 70. Esplenomegalia          | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |

71. CARDIOPULMONARES	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
72. Pleuritis	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
73. Pericarditis	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
74. Neumonitis	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
75. Hemorragia pulmonar	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
76. Miocarditis	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
77. Hipertensión arterial sistémica	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
78. Hipertensión arterial pulmonar	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
79. GASTROINTESTINALES	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
80. Peritonitis	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
81. Alteraciones esofágicas	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
82. Pancreatitis	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
83. Vasculitis mesentérica	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
84. Daño hepático	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
85. Hepatomegalia	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
86. NEUROLÓGICAS	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
87. Mononeuritis óptica	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
88. Polineuropatía	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
89. Convulsiones	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
90. Psicosis	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
91. Migraña	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
92. Síndrome orgánico cerebral	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
93. Mielitis transversa	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
94. RENALES	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
95. Proteinuria (>0.5-3.0g/l)	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
96. Eritrocituria	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
97. Disminución de la depuración de creatinina	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
98. Síndrome nefrótico (>3.0 g/l)	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
99. Insuficiencia renal crónica	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
100. VASCULARES	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
101. Trombosis venosa	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
102. Oclusión arterial	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
103. Úlceras en piernas	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD
104. Isquemia cerebral transitoria	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	NHD

- |  |                             |                             |                              |
|--|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 105. Abortos                             | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 106. <i>Livedo reticularis</i>           | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 107. Raynaud                             | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 108. SENTIDOS                            | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 109. Neuritis óptica                     | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 110. Retinopatía                         | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 111. Queratoconjuntivitis <i>sicca</i>   | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 112. Xerostomía                          | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 113. Perforación del <i>septum</i> nasal | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 114. Uveítis                             | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 115. Otros pares craneales               | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |

#### CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD REUMÁTICA AUTOINMUNE

- |                                |                             |                             |                              |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 116. Poliartrosis no erosiva   | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 117. Eritema malar             | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 118. Fotosensibilidad          | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 119. Úlceras orales            | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 120. Lupus discoide            | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 121. Daño inmunológico         | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 122. Serositis                 | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 123. Afección renal            | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 124. Daño hematológico         | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 125. Acs. antinucleares        | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 126. Daño inmunológico         | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 127. Suma de criterios de LEG  | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>    |                              |
| ARTRITIS REUMATOIDE            | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 128. Rigidez matutina          | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 129. Afección >3 grupos        | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 130. Artritis en <i>manos</i>  | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 131. Artritis simétrica        | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 132. Nódulos reumatoides       | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |

- |                             |   |                             |                              |
|-----------------------------|---|-----------------------------|------------------------------|
| 133. Factor reumatoide      | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 134. Radiológico            | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 135. Más de 6 semanas       | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 136. 2-5 visitas por médico | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 137. Suma de criterios AR   | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |                             |                              |

#### ESCLERODERMA

- |                                   |   |                             |                              |
|-----------------------------------|---|-----------------------------|------------------------------|
| 138. Endurecimiento de la piel    | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 139. Raynaud                      | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 140. Esclerosis proximal          | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 141. Calcinosis                   | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 142. Afección esofágica           | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 143. Compromiso pulmonar          | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 144. Telangiectasias              | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 145. Scl-70 o centrómero          | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 146. Biopsia con fibrosis         | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 147. Cicatrices en punta de dedos | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 148. Suma de criterios ED         | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |                             |                              |

#### DERMATOMIOSITIS-POLIMIOSITIS

- |                                 |   |                             |                              |
|---------------------------------|---|-----------------------------|------------------------------|
| 149. Debilidad muscular         | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 150. Evidencia histológica      | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 151. Evidencia enzimática       | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 152. Electromiografía           | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 153. Pápulas de Gottron         | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 154. Heliótropo                 | <input type="checkbox"/> Sí                       | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 155. Suma de criterios de DM-PM | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |                             |                              |

#### SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

- |  |                             |                             |                              |
|--|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 156. Queratoconjuntivitis <i>sicca</i> | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 157. Schirmer                          | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 158. Rosa de Bengala                   | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 159. Xerostomía                        | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 160. Biopsia salival                   | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |

- |                               |                             |                             |                              |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 161. Crecimiento glandular    | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 162. Sialografía              | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 163. Gammagrafía              | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 164. ANA                      | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 165. Anti-Ro o anti-La        | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> NHD |
| 166. Suma de criterios de SSP | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>    |                              |

**TRATAMIENTO EN EL INNSZ DURANTE LA EVOLUCIÓN**

	Fecha de inicio	Fecha de suspensión																
167. CLQ/HCQ	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
168. CLQ/HCQ	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
169. CLQ/HCQ	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
170. CLQ/HCQ	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
171. CLQ/HCQ	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
172. PDN	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
173. PDN	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
174. PDN	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
175. PDN	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
176. PDN	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
177. PDN	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
178. PDN	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
179. PDN	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
180. PDN	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
181. PDN	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
182. PDN	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
183. PDN	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
184. PDN	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
185. PDN	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
186. PDN	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																
187. PDN	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td> </td></tr></table>					Día	Mes	Año	
Día	Mes	Año																
Día	Mes	Año																

**Fecha de inicio**

**Fecha de suspensión**

188. AZA

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

189. AZA

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

190. AZA

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

191. AZA

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

192. CFM oral

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

193. CFM oral

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

194. CFM oral

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

195. CFM oral

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

196. AZA+CFM VO

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

197. AZA+CFM VO

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

198. AZA+CFM VO

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

199. AZA+CFM VO

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

200. CFM bolos

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

201. CFM bolos

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

202. CFM bolos

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

203. CFM bolos

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

204. MetilPDN bolos

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

205. MetilPDN bolos

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

206. MetilPDN bolos

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

207. Metotrexate

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

208. Metotrexate

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

209. Metotrexate

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

210. Metotrexate

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

211. Metotrexate

Día	Mes	Año	

Día	Mes	Año	

Fecha de inicio

Fecha de suspensión

212. MTX+AZA

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

213. MTX+AZA

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

214. MTX+AZA

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

215. Azulfidina

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

216. Azulfidina

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

217. Azulfidina

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

218. Sales de oro

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

219. Sales de oro

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

220. Sales de oro

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

221. D-penicilamina

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

222. D-penicilamina

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

223. D-penicilamina

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

224. 6-MP

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

225. 6-MP

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

226. 6-MP

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

227. Ciclosporina

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

228. Ciclosporina

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

229. Ciclosporina

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

230. Radioterapia

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

231. Radioterapia

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

232. Radioterapia

Día	Mes	Año			

Día	Mes	Año			

**Fecha de inicio**

**Fecha de suspensión**

233. Clorambucil

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

234. Clorambucil

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

235. Otras drogas

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

236. Otras drogas

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

237. Otras drogas

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

238. Otras drogas

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

**Periodos de actividad**

(Con base en los cambios de tratamiento consignados en el expediente clínico)

239. 1er periodo

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

240. 2o periodo

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

241. 3er periodo

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

242. 4o periodo

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

243. 5o periodo

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

244. 6o periodo

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

245. 7o periodo

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

246. 8o periodo

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

247. 9o periodo

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

248. 10o periodo

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

249. 11o periodo

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

250. 12o periodo

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

251. 13o periodo

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

252. 14o periodo

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

253. 15o periodo

Día	Mes	Año		

Día	Mes	Año		

254. Defunción

Día	Mes	Año		

255. Fecha de defunción o de última consulta

Día	Mes	Año		

### Datos clínicos de neoplasia

256. Fecha de inicio de la neoplasia  
(Primera manifestación atribuible a la neoplasia)

Día		Mes		Año	

257. Fecha de diagnóstico de neoplasia  
(Confirmación histopatológica)

Día		Mes		Año	

258. Diagnóstico clínico de neoplasia

- 1. linfoma
- 2. mieloma
- 3. tumor sólido
- 4. leucemia

### Manifestaciones clínicas de la neoplasia

- 259. Pérdida de peso  Sí  No  NHD
- 260. Astenia, adinamia  Sí  No  NHD
- 261. Fiebre  Sí  No  NHD
- 262. Tumor palpable  Sí  No  NHD
- 263. Adenomegalia  Sí  No  NHD
- 264. Hepatomegalia  Sí  No  NHD
- 265. Esplenomegalia  Sí  No  NHD
- 266. Otras; especificar: \_\_\_\_\_  Sí  No  NHD
- 267. Otras; especificar: \_\_\_\_\_  Sí  No  NHD

268. Diagnóstico histopatológico de la neoplasia: \_\_\_\_\_

269. Clasificación del tumor (CIE-10)

C

270. Morfología del tumor

M  /

271. Remisión de la neoplasia

Sí  No  NHD

Periodos de remisión de la neoplasia:

- 272. Primer periodo
- 273. Segundo periodo
- 274. Tercer periodo
- 275. Cuarto periodo

**Tratamiento de la neoplasia**

276. Quimioterapia  Sí  No  NHD

277. especificar: \_\_\_\_\_

278. Radioterapia  Sí  No  NHD

279. especificar: \_\_\_\_\_

280. Cirugía  Sí  No  NHD

281. especificar: \_\_\_\_\_

Observador: \_\_\_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## 16. REFERENCIAS

1. Alarcón G. Epidemiología de las enfermedades reumáticas en América Latina. *Bol of Sanit Panam* 1986;10(4):309-323
2. Ruiz MT, Álvarez-Dardet C. *Investigación en reumatología: pertinencia y método.* *Rev Esp Reumatol* 1989; 16: 24-29.
3. Sweeney DM, Manzi S *et al.* Risk of malignancy in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995; 22: 1478-1482.
4. Green JA, Dawson AA *et al.* Systemic lupus erythematosus and lymphoma. *Lancet* 1978: 753-755.
5. Asherson RA, Block S *et al.* Systemic lupus erythematosus and lymphoma: association with an antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1991;18: 277-279.
6. Naschitz JE, Rosner I *et al.* Cancer-associated rheumatic disorders: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 231-241.
7. Hansen SE. Carcinoma of the bladder in a patient treated with cyclophosphamide for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 73-74.
8. Tilson HH, Whisnant J. Pharmaco-epidemiology-drugs, arthritis, and neoplasms: industry contribution to the data. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 1A): 69-76.
9. Hazleman B. Incidence of neoplasms in patients with rheumatoid arthritis exposed to different treatment regimens. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 1A): 39-43.
10. Steinberg AD. Chlorambucil in the treatment of patients with immune-mediated rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 325-328.
11. Kamel OW, Van de Rijs M *et al.* Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1317-1321.
12. Fries JF. Epidemiology of cancer in rheumatoid arthritis: methodologic pitfalls. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 1A): 12-14.
13. Sela O, Schoenfeld Y. Cancer in autoimmune diseases. *Sem Arthritis Rheum* 1988; 18(2): 77-87.
14. Prior P. Cancer and rheumatoid arthritis: epidemiologic considerations. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 1A): 15-21.

15. Tan EM, Cohen AS, Fries JF *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
16. Petri M, Genovese M *et al.* Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 937-945.
17. Stites D, Terr A. *Inmunología Básica y Clínica. Editorial Manual Moderno, 7a edición, 1993: 513-542.*
18. Masson-Salvat. *El Manual de Medicina. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 2245-2336.*
19. Rodnan GP, Schumacher HR (eds.). *Compendio de las enfermedades reumáticas. 8a.ed. Atlanta: The Arthritis Foundation, 1983: 41-87.*
20. Nived O, Sturfelt G, Wollheim F. Systemic lupus erythematosus in an adult population in Southern Sweden: Incidence, prevalence and validity of ARA revised classification criteria. *Br J Rheumatol* 1985; 24: 147.
21. Seigel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1973; 3: 1.
22. Michet CJ, McKenna CH, Elveback LR *et al.* Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1985;60: 105.
23. Hochberg MC. The incidence of systemic lupus erythematosus in Baltimore, Maryland, 1970-1977. *Arthritis Rheum* 1985;28: 80.
24. Hochberg MC. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 617-639.
25. Jansson H, Nived O *et al.* Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Rheumatology* 1989; 68: 141-150.
26. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1992; 21(5): 275-286.
27. Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community: Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Intern Med* 1974;134: 1027.
28. Sulkes A, Naparstek Y. The infrequent association of systemic lupus erythematosus and solid tumors. *Cancer* 1991; 68:1389-1393.

29. Ginzler EM, Diamond HS *et al.* A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 601-611.
30. Reveille JD, Bartolucci A *et al.* Prognosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 37-48.
31. Buskila D, Gladman DD *et al.* Primary malignant lymphoma of the spleen in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989; 16: 993-996.
32. Berliner S, Shoenfeld Y *et al.* Systemic lupus erythematosus and lymphoma, a family study. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 310-314.
33. Lewis RB, Castor CW *et al.* Frequency of neoplasia in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 1256-1260.
34. Canoso JJ, Cohen AS. Malignancy in a series of 70 patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1974; 17: 383-390.
35. Petterson T, Pukkala E *et al.* Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 437-439.
36. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE *et al.* The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; 60: 221-225.
37. Urman JD, Rothfield NF. Corticosteroid treatment in systemic lupus erythematosus: Survival studies. *JAMA* 1977; 238: 2272-2276.
38. Karsh J, Klippel JH, Balow JE, Decker JL. Mortality in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 764-769.
39. Wallace DJ, Podell T, Weiner J, *et al.* Systemic lupus erythematosus: Survival pattern. Experience with 609 patients. *JAMA* 1981; 245: 934-938.
40. Nyberg G, Erickson O, Westberg NG. Increased incidence of cervical atypia in women with systemic lupus erythematosus treated with chemotherapy. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 648-650.
41. Pryor B, Bologna S, Ernest C, *et al.* Risk of malignancy in cyclophosphamide-treated SLE patients. *Arthritis Rheum* 1993; (suppl 3) 26: s91.
42. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 513-537.
43. Arnett FC *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315.
44. Spector TD. The epidemiology of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3: 266-271.

45. Symmons D. Neoplasia in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988; 15: 1319-1322.
46. Cash JM, Klippel JH. Is malignancy a major concern in rheumatoid arthritis patients? *J Clin Rheumatol* 1995; 1: 14-22.
47. Hakulinen T, Isomaki H *et al.* Rheumatoid arthritis and cancer studies based on linking nationwide registries in Finland. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 1A): 29-32.
48. Vaughan JH. Immune system in rheumatoid arthritis: possible implications in neoplasms. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 1A): 6-11.35.
49. Vandebroucke JP, Hazevoet HM, Cats A. Survival y cause of death in rhemotoid arthritis: A 25 year prospective follow-up. *J Rheumatol* 1984; 11: 158-161.
50. Abbatt JD, Lea AJ. Leukaemogens. *Lancet* 1958; 2: 880-883.
51. Fries JF, Bloch D *et al.* Cancer in rheumatoid arthritis: a prospective long-term study of mortality. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 1A): 56-59.
52. Symmons D, Ahern M, Bacon PA, *et al.* Lymphoproliferative malignancy in rheumatoid arthritis: a study of 20 casos. *Ann Rheum Dis* 1984; 42: 132-135.
53. Renier J, Bregeon C, Barnett C *et al.* Devenir des sujets atteints de polyarthrite rhumatoide et traites par les immunodepresseurs entre 1965 et 1973 inclus. *Rev Rhum Mal Osteortic* 1978; 45: 453.
54. Kahn MF; Arlet J, Block-Michel H *et al.* Acute leukemia after treatment usig citotoxic agents for rheumatologic purposes 19 casos among 2006 p-tients. *Nouve Presse Med* 1979; 8: 1393-1397.
55. Moder KG, Tefferi A *et al.* Hematologic malignancies and the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Am J Med* 1995; 99: 276-281.
56. Prior P, Symmons D, Hawkins C *et al.* Cancer morbidity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985; 43: 128-131.
57. Pitt PI, Sultan AH *et al.* Association between azathioprine therapy and lymphoma in rheumatoid disease. *J R Soc Med* 1987; 80:428-429.
58. Cade R, Stein G, Pickering M *et al.* Low doses long-term treatment of rheumatoid arthritis with azathioprine. *South Med J* 1976; 69: 388.
59. Pinals RS. Azathioprine in the treatment of cronic polyarthritits log-term results and adverse effects in 25 patients . *J Rheumatol* 1976; 3: 140.
60. Abel T, Urowitz MB, Smythe HA *et al.* Long-term effects of azathioprine in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 539.

61. Lewis P, Hazleman BL, Hanka R, Roberts S. Cause of death patients with rheumatoid arthritis with particular reference azathioprine. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 457.
62. Rasker JJ, Cosh JA. Cause and age at death in prospective study of 100 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 115.
63. Kay A. EULAR register of patients on immunosuppressive drugs. *Ann Rheum Dis* 1982; 41(suppl 1): 30.
64. Speerstra F, Th Boerbooms AM, Van DePutte LBA *et al*. Side effects of azathioprine treatment in rheumatoid arthritis: analysis of 10 years of experience. *Ann Rheum Dis* 1982; 41(suppl 1): 37.
65. Van Wanghe P, Dequeker J. Compliance and long-term effects azathioprine in 65 rheumatoid arthritis cases. *Ann Rheum Dis* 1982; 41(suppl 1): 40.
66. Galli T, Chit E. Rheumatoid arthritis and plasmocytosis. *Ann Rheum Dis* 1955; 14 (suppl 1): 271-277.
67. Isomaki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *J Chron Dis* 1978; 31: 691-696.
68. Zawadsk AZ, Benedeli TG. Rheumatoid arthritis, dysproteinemic arthropathy and paraproteinemia. *Arthritis Rheum Dis* 1969; 12: 555-263.
69. Katusic S, Beard CM *et al*. Occurrence of malignant neoplasms in the Rochester, Minnesota, rheumatoid arthritis cohort. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 1A): 50-55.
70. Laakso M, Mutro O, Isomaki H, Koota K. Cancer mortality in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 522-526.
71. Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment *Am J Med* 1985; 78(suppl A): 44-49.
72. Silman AJ, Petrie J, Hazleman B, Evans S. Lymphoproliferative cancer and other malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with azathioprine: a 20 years follow-up study. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 988-992.
73. Baker GL, Kahl L, Zee B *et al*. Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. Long-term case-control follow-up study. *Am J Med* 1987; 83: 1-9.
74. Moritomo H, Ueda T *et al*. The risk of cancer in rheumatoid patients in Japan. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 157-159.

75. Tennis P, Andrews E *et al.* Record linkage to conduct an epidemiologic study on the association of rheumatoid arthritis and lymphoma in the province of Saskatchewan, Canada. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 685-695.
76. Matteson EL, Hickey AR, Maguire L *et al.* Occurrence of neoplasia in patients with rheumatoid arthritis enrolled in a DMARD registry. *J Rheumatol* 1991; 18(6): 809-814.
77. Lea AJ. An Association between the rheumatic diseases and the reticuloses. *Ann Rheum Dis* 1964; 23: 480-484.
78. Oleinick A. Leukemia and lymphoma occurring subsequent to auto-immune disease. *Blood* 1967; 29: 144-153.
79. Miller DG. The association of immune disease and malignant lymphoma. *Ann Int Med* 1967; 66: 507-521.
80. Owen D, Waller M, Toone E. Rheumatoid arthritis and malignancy. *Arthritis Rheum* 1967; 10: 302-303.
81. Kapodia SB, Kaplan SS. Acute myelogenous leukemia following immunosuppressive Therapy for rheumatoid arthritis. *Am J Clin Pathol* 1978; 70: 301-302.
82. Farber....
83. Balthus JMA, Boersma JW, Hartman AP *et al.* The occurrence of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with cyclophosphamide: A controlled retrospective follow-up. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 368-373.
84. Ellman MH, Hurwitz H, Thomas C, Kozloff M. Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. *J Rheumatol* 1991; 18: 1741-1743.
85. Shiroky JB, Frost A, Skelton JD *et al.* Complications of immunosuppression associated with weekly low dose methotrexate. *J. Rheumatol* 1991; 18: 1172-1175.
86. Moesman G. Malignancy and mortality in subacute rheumatoid arthritis in old age. *Acta Rheum Scan* 1969; 15: 193-199.
87. Grufferman S. Multiple primary malignancy as a model for the study of cancer occurrence in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 1A): 65-68.
88. Steen VD, Medsger Jr. TA. Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 1-9.

89. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581.
90. Silver RM, Miller KS. Lung involvement in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:199-215.
91. Steen VD. Systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 611-651.
92. Sigurgeirsson B, Lindelof B *et al.* Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. *N Engl J Med* 1992; 326: 363-367.
93. Zatuchini J, Campbell WN, Zarafonitis CJD. Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar (alveolar cell) carcinoma in scleroderma. *Cancer* 1953; 6: 1158.
94. Duncan SC, Winkelman RR. Cancer and scleroderma. *Arch Dermatol* 1979; 115: 950-955.
95. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Linet MS *et al.* Scleroderma and malignancy: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 531-534.
96. Medsger TA, Masi AT. The epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma) among male US veterans. *J Chronic Dis* 1978; 31: 73-85.
97. Peters-Golden....
98. Roumm AD, Medsger TA. Cancer in Systemic Sclerosis: an epidemiologic study. *Arthritis and Reum* 1985; 28: 1336-1340.
99. Silman AJ. Epidemiology of scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1991; 50(suppl 4): 846-853.
100. Richardson JB, Callen JP. Dermatomyositis and malignancy. *Med Clin North Am* 1989; 73: 1211-1220.
101. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 344-347.
102. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 403-407.
103. Wallace DJ, Metzger AL *et al.* Combination immunosuppressive treatment of steroid-resistant dermatomyositis/polymyositis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 590-592.
104. Basset-Seguin N, Roujeau JC *et al.* Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 633-637.

105. Brunner MJ, Lobraico RN. Dermatomyositis as an index of malignant neoplasm: Report of a case and review of the literature. *Ann Intern Med* 1951; 34:1269.
106. Schuermann H. Malignant tumors with dermatomyositis and progressive scleroderma. *Arch Dermatol Syph* 1951; 192: 575.
107. Curtis AC, Blaylock HC, Harrell ER. Malignant lesions associated with dermatomyositis. *JAMA* 1952; 150: 844.
108. Christianson HB, Burnsting LA, Perry HO. Dermatomyositis. Usual Features, complications, treatment. *Arch Dermatol* 1956; 74: 581.
109. Williams RC Jr. Dermatomyositis and malignancy: a review of the literature. *Ann Intern Med* 1959; 50: 1174.
110. Arundell FD, Wilkinson RD, Haserick JR. Dermatomyositis and malignant neoplasm in adults. *Arch Dermatol* 1960; 82: 722
111. Callen JP, Hyla JF *et al.* The relationship of dermatomyositis and polymyositis to internal malignancy. *Arch Dermatol* 1980; 116: 295-298.
112. Vesterager L, Worm AM, Thomsen K. Dermatomyositis and malignancy. *Clin Exp Dermatol* 1980; 5: 31.
113. Go CL, Rajan VS. Dermatomyositis in a skin clinic. *Am Acad Med* 1983; 6: 12.
114. Manchul L, Jin A, Pichard KI *et al.* The frequency of malignancy in patients with dermatomyositis/polimyositis: a controlled study. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1835-1839.
115. Callen JP. Dermatomyositis and malignancy. *Clin Res* 1986; 34: 615A.
116. Barnes BE, Mawr B. Dermatomyositis and malignancy: a review of the literature. *Ann Intern Med* 1976; 84: 68-76.
117. Lakhanpal S, Bunch TW, Ilstrup DM, Melton LJ. Polimyositis-dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist?. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 645-653.
118. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. A computer assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine* 1977; 56: 255-286.
119. O'Leary PA, Waismann M. Dermatomyositis: a study of 40 cases. *Arch Dermatol Syph* 1940; 41: 1001-1019.
120. Benbassat J, Gefel D, Larholt K *et al.* Prognostic factors in polymyositis-dermatomyositis: a computer assisted analysis of ninety-two cases. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 249-255.

121. Carpenter JR, Bunch TW, Enger AG *et al.* Survival in polymyositis: corticosteroids and risk factors. *J Rheumatol* 1977; 4: 207-214.
122. Hoffman GS, Franck WA *et al.* Presentation, treatment, and prognosis of idiopathic inflammatory muscle disease in a rural hospital. *Am J Med* 1983; 75: 433-438.
123. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 45-48.
124. Fox RI, Robinson CA, Cord JC *et al.* Sjögren's syndrome: proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 577.
125. Shokri F, Magged RA *et al.* Lymphoproliferation in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1128-1136.
126. Talal N, Bunim JJ. The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1964; 36: 529-540.
127. Fox RI, Kang HI. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 517-539.
128. Talal N. Sjögren's syndrome: historical overview and clinical spectrum of disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 507-515.
129. Fox RI, Howell FV, Bone RC *et al.* Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14: 77.
130. Zulman J, Jaffe R, Talal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N Engl J Med* 1978; 299: 1215-1220.
131. Rothman S, Block M, Hauser FV. Sjögren's syndrome associated with lymphoblastoma and hypersplenism. *Arch Dermatol Syph* 1951; 63: 642-643.
132. Pisa EK, Pisa P, Kang H *et al.* High frequency of t(14:18) translocation in salivary gland lymphomas from Sjögren's syndrome patients. *J Exp Med* 1991; 174: 1245-1250.
133. Kater L, Petrus CM, deWilde DDS. New developments in Sjögren's syndrome. *Curr Opinion Rheum* 1992; 4: 657-665.
134. Kassan SS, Thomas TL *et al.* Increased risk of lymphoma in Sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89: 888-892.
135. Whaley K, Webb J, McAvoy B *et al.* Sjögren's syndrome: clinical associations and immunological phenomena. *Q J Med* 1973; 66: 513.
136. Fox RI, Adamson III TC, Fong S *et al.* Lymphocyte Phenotype and Function of pseudolymphomas associated with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 1983; 72: 52.

137. Pierce P, Stern R, Jaffe R *et al.* Immunoblastic sarcoma with features of Sjögren's syndrome and SLE in a patient with immunoblastic lymphadenopathy. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 911.
138. Talal N. Benign and malignant lymphoproliferation in autoimmunity. *Cancer Res* 1978; 24: 288-291.
139. Miyazaki N, Kido M, Kajiki A *et al.* Endobronchial pseudolymphoma associated with Sjögren's syndrome. *Endoscopy* 1989; 21: 99.
140. Kelly G, Garnier P, Pal B *et al.* Lung Function in primary Sjögren's syndrome: a cross sectional and longitudinal study. *Thorax* 1990; 46: 180.
141. Fishleder A, Tubbs R, Hesse B *et al.* Immunoglobulin-gene rearrangement in benign lymphoepithelial lesions. *N Engl J Med* 1987; 316: 1118.
142. Freimark B, Fantozzi R, Bone R *et al.* Detection of clonally expanded salivary gland lymphocytes in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 859.
143. Constantopoulos SH, Tsianos EV *et al.* Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 617-635.
144. Dirección General de Epidemiología. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México (morbilidad y mortalidad bienio 1993-1994). México: DGE/SSA, 1996.
145. Dirección General de Epidemiología. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México (morbilidad y mortalidad trienio 1993-1994). México: DGE/SSA, 1997.
146. Kleinbaum D, Kupper L, Morgenstern H. Types of epidemiologic research. En: *Epidemiologic research and quantitative methods*: Nueva York: Learning publications, 1982: 82-93.
147. Shlesselman J. *Case-Control Studies*. Design, conduct, analysis. Nueva York: Oxford University Press, 1982:144-170.
148. Kelsey JL, Thompson UD, Evans AS. *Methods in observational epidemiology*. Nueva York: Oxford University Press, 1986:
149. Wacholder S, Silverman DT *et al.* Selection of Controls in Case-Control. II Types of Controls. *Am J Epidemiol* 1992; 135:1029-1041.