



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA
NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRAN**

**“ASOCIACION DE ANTIGENOS DE HLA CON EL
DESARROLLO DE NEOPLASIA EN LA ENFERMEDAD
REUMATICA AUTOINMUNE”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA

ANTONIO MIRANDA DUARTE

TUTOR: DR. ANTONIO R. VILLA ROMERO

COTUTOR: DR. JULIO GRANADOS ARRIOLA

MÉXICO, D.F. 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

—La rayuela se juega con una piedrita que hay que empujar con la punta del zapato. Ingredientes: una acera, una piedrita, un zapato, y un bello dibujo con tiza, preferentemente de colores. En lo alto está el Cielo, abajo está la Tierra, es muy difícil llegar con la piedrita al Cielo, casi siempre se calcula mal y la piedra sale del dibujo. Poco a poco, sin embargo, se va adquiriendo la habilidad necesaria para salvar las diferentes casillas (rayuela caracol, rayuela rectangular, rayuela de fantasía, poco usada) y un día se aprende a salir de la Tierra y remontar la piedrita hasta el Cielo, hasta entrar en el Cielo, lo malo es que justamente a esa altura, cuando casi nadie ha aprendido a remontar la piedrita hasta el Cielo, se acaba de golpe la infancia y se cae en las novelas, en la angustia al divino cohete, en la especulación de otro Cielo al que también hay que aprender a llegar. Y porque se ha salido de la infancia se olvida que para llegar al Cielo se necesitan, como ingredientes, una piedrita y la punta de un zapato.”

Julio Cortázar

Rayuela, Capítulo 36

DEDICATORIA

Para Ivonne, Ivana y Romina; quienes son mi razón de vivir, con todo mi amor

Para mis padres; Antonio y Arminda, y mis hermanos; Arminda y Héctor

Para el Dr. Antonio Villa y el Dr. Julio Granados, grandes maestros y excelentes amigos

Para mi amigo Juan Carlos Zenteno y su familia

Para mis pacientes y mis alumnos

INDICE

Resumen	3
Antecedentes	4
Planteamiento del problema	20
Problema	21
Hipótesis	21
Objetivo General	22
Objetivos específicos	22
Material y métodos	23
Resultados	39
Discusión	65
Conclusiones	73
Bibliografía	74
Anexos	82

RESUMEN

Existen diversos reportes que demuestran que los pacientes que cursan con una Enfermedad reumática autoinmune (ERA) tienen un riesgo mayor de desarrollar una neoplasia; sólida o linfoproliferativa, en comparación con la población general. Se ha sugerido que el tipo de tratamiento empleado para la ERA es un factor que incrementa dicho riesgo; sin embargo, la determinación del riesgo en los diferentes reportes ha sido independiente del tratamiento. Es posible que un factor genético predisponga a estos pacientes al desarrollo de neoplasia. Los genes de los antígenos leucocitarios humanos podrían ser un candidato ya que se han asociado tanto a las ERA como a diversos tipos de neoplasia.

Objetivo. Determinar la asociación entre los alelos HLA de clase II y la probabilidad de desarrollar cáncer en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes.

Material y métodos. Se llevó a cabo un estudio de casos y controles pareado en el que los pacientes con ERA que desarrollaron posteriormente un tumor maligno (sólido o linfoproliferativo), fueron comparados con controles pareados por la misma enfermedad reumática autoinmune, sin cáncer y con una duración similar de la enfermedad. Las enfermedades reumáticas incluyeron artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren primario, dermatomiositis-polimiositis y esclerosis sistémica. La tipificación de HLA-DR fue realizada por iniciadores secuencia específico después de la amplificación de ADN por PCR (PCR-SSP). El análisis estadístico se realizó mediante regresión logística no condicional.

Resultados. Los alelos HLA-DRB1*02 y DRB1*03 se encontraron asociados significativamente con la probabilidad de desarrollar cáncer (OR = 5,2 y 4,9, respectivamente) independiente de la historia familiar de la artritis reumatoide, el cáncer, faringoamigdalitis recurrente, alopecia y la actividad clínica de la artritis reumatoide.

Conclusiones. Nuestros resultados sugieren una asociación entre los alelos HLA de Clase II, con la probabilidad de desarrollar una neoplasia maligna en los pacientes que sufren de una enfermedad reumática autoinmune.

ANTECEDENTES

Las enfermedades autoinmunes son entidades crónicas iniciadas por una pérdida de la tolerancia inmunológica a los autoantígenos. Individualmente son raras, pero en conjunto afectan de 3 a 5% de la población. Las manifestaciones clínicas pueden ser sistémicas u órgano-específicas y son el resultado del daño inducido por la activación inapropiada de la inflamación mediada de forma inmune. Los mecanismos patogénicos responsables del inicio de la autoinmunidad aun son poco conocidos, pero se sabe que una combinación de factores medioambientales y genéticos contribuyen al desarrollo de la enfermedad (Davidson y Diamond, 2001; Wandstrat y Wakeland; 2001; Fairweather, 2007). Existen varios reportes acerca de la asociación entre las enfermedades con mediación inmune y la neoplasia. En las enfermedades reumáticas autoinmunes (ERA) entre las que se encuentran la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso generalizado (LEG), el síndrome de Sjögren primario (SSp), la dermatomiositis (DM), polimiositis (PM) y la esclerodermia (ED), existe evidencia de un mayor riesgo para el desarrollo de diferentes tipos de neoplasia maligna (Tabla 1).

Artritis Reumatoide

La AR es una alteración inflamatoria crónica y recurrente, habitualmente afecta las articulaciones diartroidales y presenta un grado variable de implicaciones sistémicas. La incidencia varía en las poblaciones y de acuerdo a diversos estudios se considera que en América del Norte y Europa del Norte se presenta en 20 a 30 casos por 100,000. En Europa del Sur la incidencia parece ser menor, reportándose 9 a 24 casos por 100,000. La prevalencia también varía, pero en general se considera que afecta de 0.5 a 1.1% de la población general presentándose con mayor frecuencia en mujeres con una relación de 3:1 respecto a los hombres. La prevalencia incrementa con la edad, observándose el mayor número de pacientes entre los 35 a 45 años (Sela y Shonfeld, 1988; Symmons, 1988; Condemi, 1992; Cooper et al., 2009; Gabriel y Michaud, 2009; Tobón et al., 2010).

En los pacientes con AR se ha señalado una prevalencia de neoplasias de 0.6%, siendo más frecuente en el sexo masculino (Spector, 1990). Diversos estudios, retrospectivos y prospectivos, han mostrado una incidencia incrementada de neoplasias linfoproliferativas (NLP); especialmente linfomas, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia (Isomäki et al., 1978; Prior et al., 1984; Fries et al., 1985; Laakso et al., 1986; Kinlen, 1992). La evidencia más clara de la asociación entre AR y NLP se realizó revisando retrospectivamente a 46,101 individuos con AR en Finlandia encontrando que el riesgo relativo (RR) de desarrollar linfoma es de 2.7 comparado con la población general (Isomäki et al., 1978). El RR por sexo fue de 1.15 en varones y de 1.01 en mujeres (Hakulinen et al., 1985). Un estudio similar, en 489 pacientes con AR en Birmingham, demostró que el RR de desarrollar una NLP fue de 8.7 y de desarrollar linfoma no Hodgkin de 24.1. El intervalo entre el inicio de AR y el diagnóstico de NLP fue de 11.8 años (Prior et al., 1984; Prior, 1985). En otro estudio de 20 pacientes con AR sin tratamiento con drogas citotóxicas que posteriormente desarrollaron NLP, la edad media al inicio del linfoma fue de 62.1 años con un rango de 40 a 74 años y el intervalo entre el inicio de las dos enfermedades fue de 13.2 años (Symmons et al., 1984). Llamam la atención los datos de un estudio realizado en Japón sobre la incidencia de tumores malignos. De 655 pacientes con AR 26 (5 hombres y 21 mujeres) desarrollaron algún tipo de cáncer. Las mujeres con AR demostraron un incremento significativo en la incidencia de cáncer, principalmente de la cavidad oral, faringe y tiroides, en comparación con la población general (Moritomo et al., 1995). A través de un meta-análisis que incluyó 21 publicaciones que reportaban el riesgo de desarrollar una neoplasia en AR se determinó que no existía un incremento para cáncer en general (RR 1.05). Sin embargo, de forma individual, el riesgo de desarrollar linfoma en comparación con la población general fue de 2 veces mas (RR 2.08); siendo mayor para linfoma de Hodgkin en comparación con linfoma no Hodgkin. El riesgo para cáncer de pulmón también se incrementó (RR 1.63), pero los riesgos para cáncer colorectal y de mama estaban disminuidos (RR 0.77 y 0.84, respectivamente). Este estudio analiza el efecto de la terapia con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) y se concluye que estos agentes no incrementan el riesgo de desarrollar linfoma (Smitten, 2007). Recientemente, en un estudio de cohorte, el riesgo para desarrollar cáncer en general tampoco mostró un incremento, pero el riesgo

para linfoma y cáncer de pulmón estuvieron elevados (RR 6.07 y 3.02, respectivamente). Interesantemente, de manera similar al estudio anterior el cáncer colorectal mostró un riesgo disminuido (RR 0.49) (Yamada 2011).

El incremento del riesgo para el desarrollo de NLP en AR llevó a pensar en el posible papel de las drogas citotóxicas e inmunosupresivas, sin embargo, el riesgo de desarrollar NLP reportado por Isomäki (1978) fue determinado en ausencia de drogas inmunosupresoras. De igual forma, ninguno de los pacientes que desarrollaron NLP en el estudio en Birmingham había recibido citotóxicos (Prior et al., 1984). Un estudio prospectivo en el Reino Unido en 1,634 pacientes con enfermedades con fondo autoinmune tratadas con drogas inmunosupresivas, reportó un incremento del riesgo de 10 veces de linfoma no-Hodgkin; el análisis por separado de 643 pacientes con AR demostró un incremento de 13 veces de linfoma no-Hodgkin (Kinlen, 1985). Por lo tanto, los pacientes con AR tienen 2 a 3 veces mayor riesgo para NLP sin terapia inmunosupresiva, el cual se incrementa después de dicho tratamiento (Sela y Shoenfeld, 1988; Symmons, 1988). Por otra parte, al evaluar la relación entre el uso de metotrexate en pacientes con AR y el desarrollo de neoplasias hematológicas se demostró que no había un incremento significativo del riesgo para el desarrollo de cáncer (Moder et al., 1995).

El desarrollo de agentes biológicos que bloquean citocinas han provisto un avance importante en el tratamiento de AR. El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citocina inflamatoria que tiene un papel importante en la cascada inflamatoria y que se encuentra en altas concentraciones en pacientes con AR (Tak y Kalden, 2011). Los bloqueadores de TNF se han empleado en el tratamiento de AR, sin embargo, podrían tener efectos secundarios debido a su capacidad de mantener un control en la tumorigenesis. Un meta-análisis de ensayos clínicos con infliximab y adalimumab informó un riesgo de hasta tres veces más de desarrollar cáncer en expuestos (Bongartz et al., 2006); sin embargo, el estudio no tomó en cuenta el tiempo de exposición que al parecer fue mayor en los pacientes tratados con biológicos. Un estudio basado en un registro nacional de cáncer, corrigió esta variable, y encontró un riesgo incrementado para el desarrollo de linfoma (RR 4.9); sin embargo, este no es significativo dada la amplitud de los intervalos de confianza concluyendo que no hay asociación del tratamiento con biológicos y el

desarrollo de neoplasia (Geborek et al., 2005). Un análisis posterior ajustó esos resultados por sexo, edad y duración de la enfermedad y no demuestra un incremento significativo en el riesgo (Askling et al., 2005). Un estudio realizado en los EEUU analizó los casos incidentes de cáncer entre 1998 y 2005 en registros nacionales y concluyó que no existe un mayor riesgo de desarrollar linfoma u otras neoplasias sólidas en pacientes que recibieron anti-TNF (Wolfe y Michaud, 2007). De acuerdo a esos datos, parece que el riesgo de desarrollar cáncer en pacientes tratados con agentes biológicos no parece estar incrementado.

Lupus eritematoso generalizado

El LEG es un desorden multisistémico que presenta una gran diversidad de manifestaciones clínicas entre las que se encuentran eritema malar, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis, alteraciones renales, neurológicas, hematológicas e inmunológicas. (Condemi, 1992). La incidencia es de 1.8 a 7.6 casos por 100,000 con el mayor pico de incidencia entre los 15 y 40 años de edad. Afecta con mayor frecuencia a las mujeres con una relación de 6 a 10 mujeres por cada varón. La prevalencia es de 15 a 50 por 100,000 (Gabriel y Michaud, 2009; Gaubitz, 2010; Pons-Estel et al., 2010)

La existencia de un modelo murino de LEG que desarrolla espontáneamente linfoma y mieloma sugirió la asociación de NLP con dicha enfermedad reumática (Mellous, 1966). En pacientes con LEG se ha observado el desarrollo de alguna neoplasia entre 4 y 11% (Canoso y Cohen, 1974; Spector, 1990). Frecuentemente se observa linfoma, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de células reticulares y leucemia (Cash y Klippel, 1991; Ginzler y Antoniades, 1992). Sin embargo, también se ha observado una mayor predisposición a la displasia cérvico-uterina, independientemente del tratamiento citotóxico (Blumenfeld et al., 1994).

En un estudio para estimar el riesgo de malignidad en una cohorte de 219 mujeres con LEG, no se encontraron incidencias elevadas de neoplasia (Sweeney et al., 1995). Sin embargo, en 205 pacientes (182 mujeres y 23 hombres) se reportó un RR de 2.6 para el desarrollo de cáncer. Al estratificar el análisis por sexo, el RR en las mujeres fue de hasta 44 y 49 para linfoma no Hodgkin y sarcoma de tejidos blandos, respectivamente. Demostrando además que no existía

influencia del tratamiento previo con citotóxicos (Pettersen et al., 1992). Abu-Shakra (1996), reportó un incremento del riesgo para el desarrollo de neoplasias hematológicas de 4.1; principalmente de linfoma no Hodgkin. No obstante, el riesgo estimado para cáncer en general no se elevó. Estos dos últimos estudios coinciden que en los pacientes con LEG las NLP son más frecuentes que en la población general (Pettersen et al., 1992; Abu-Shakra et al., 1996). Un estudio realizado en Dinamarca para conocer la asociación de LEG con linfoma no Hodgkin en una cohorte de 1585 pacientes reportó un RR de 5.2; además, se encontró un incremento significativo para cáncer de pulmón, de hígado y de vagina (RR 1.9, 8.0 y 5.7, respectivamente) (Mellemkjaer et al., 1997). En un estudio realizado en Suecia sobre una cohorte de 5175 pacientes con LES, se estimó un riesgo de desarrollar cáncer en comparación con la población general de 1.25. Pero por tipo de cáncer, el riesgo de desarrollar linfoma no-Hodgkin y cáncer de pulmón tuvieron un incremento significativo (RR 2.86 y 1.75, respectivamente) (Bjornadal et al., 2002). Un estudio de cohorte multicéntrico internacional reunió una gran muestra de pacientes con LES (n = 9547) y mostró un ligero incremento en el riesgo de desarrollar cualquier tipo de cáncer (RR 1.15). Sin embargo, el riesgo para neoplasias linfoproliferativas; particularmente LNH, se incrementó de manera importante (RR 3.6), así como para cáncer de pulmón y hepatobiliar (RR 1.4 y 2.6, respectivamente) (Bernatsky et al., 2005).

Para valorar el riesgo de desarrollar mieloma múltiple asociado con la historia personal de enfermedades autoinmunes en familiares de primer grado, un estudio poblacional de casos y controles demostró que la historia familiar de LES es un factor de riesgo importante para el desarrollo de mieloma múltiple (OR 2.7) (Landgren, 2006). Esto último sugiere la presencia de factores genéticos relacionados con el desarrollo de cáncer en las ERA.

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, afecta las glándulas lagrimales, salivares y otras, resultando en queratoconjuntivitis sicca y xerostomía. Existen dos formas, la primaria (SSp), que no se asocia con otras enfermedades, y la secundaria, asociada con AR u otras enfermedades del tejido conjuntivo. (Condemi, 1992). Puede

ocurrir en todas las edades pero afecta principalmente a personas en la cuarta y quinta décadas de la vida. La incidencia se estima en 3.9 por 100,000, con una prevalencia de 3%; el 90% de los pacientes son mujeres (Gaubitz, 2006; Gabriel y Michaud, 2009)

La magnitud de la asociación con neoplasia más importante se ha descrito en el SSp. Uno de los primeros reportes informó tres casos de linfoma maligno y uno de macroglobulinemia de Waldenström entre 58 pacientes con SSp (Talal y Bunim, 1964). Posteriormente, en 136 mujeres con SSp se identificaron 15 casos de malignidad, de las cuales 7 fueron linfoma no Hodgkin, concluyendo que los pacientes tienen hasta 43.8 veces más riesgo de desarrollar linfoma no-Hodgkin que los controles pareados por edad y sexo (Kassen et al, 1978). La alta prevalencia de linfomas en pacientes con SSp no pudo adjudicarse a la radiación o quimioterapia, ya que los pacientes que no recibieron dicho tratamiento mostraron 36 veces más riesgo de linfoma (Kassen et al., 1978). Otro estudio analizó la incidencia de linfoma no Hodgkin encontrando un RR de 33.3 (Valesini et al., 1997). El estudio más grande sobre SSp analizó 676 pacientes y mostró que existe un riesgo de 8.7 de desarrollar LNH (Kaupi et al., 1997). Estudios más recientes han confirmado el riesgo de NLP en SSp va de 15.6 a 37.5 (Theander et al., 2006; Lazarus et al., 2006). El intervalo de tiempo entre la aparición de SSp y el diagnóstico de linfoma puede ser hasta de 20 años (Sela y Shonfeld, 1988; Naschitz et al., 1995).

Dermatomiositis / polimiositis

La DM y PM son parte de un grupo de enfermedades inflamatorias del sistema músculo esquelético que resultan en debilidad simétrica principalmente proximal (Condemi, 1992). La incidencia en general es de 2 a 10 por 1, 000,000, pero se ha observado una tendencia a incrementar en diversas poblaciones. Como en otras enfermedades autoinmunes, es más frecuente en mujeres, con una relación de 2.5 por cada varón afectado (Gaubitz, 2006)

A diferencia de las enfermedades anteriores, las NLP se han reportado esporádicamente en pacientes con DM o PM (Sela y Shonfeld, 1988). Sin embargo, numerosas series de casos y varios reportes sugieren que diversos tipos de cáncer epiteliales; como el de ovario, mama, estómago, uterino, colon y de pulmón, tienen una incidencia de hasta de 10 veces mayor que la

población general. Estas enfermedades ocurren particularmente en pacientes mayores de 40 años (Wilson y Brooks, 1993; Cherin et al., 1993; Whitmore et al., 1994). Aunque existe controversia acerca de la posible asociación de DM y PM con malignidad, varios reportes han indicado que la frecuencia de neoplasias en adultos varía de 7 a 34% (Jeffrey et al., 1980; Sela y Shonfeld, 1988). Se ha reportado que en DM la incidencia de malignidad es de 5 a 7 veces mayor que la población general y que la frecuencia de malignidad es más alta en DM comparada con PM (Koh et al., 1993). La serie más grande reportada es una cohorte basada en la población de 788 pacientes con diagnóstico de DM o PM entre 1963 y 1983, el riesgo de desarrollar cáncer estuvo incrementado. Para PM, el riesgo relativo fue de 1.8 para hombres y de 1.7 para mujeres, para DM, el RR fue de 2.4 para hombres y de 3.4 para mujeres (Sigurgeirsson et al., 1992). Un estudio realizado en Escocia encontró que los pacientes con DM tienen un riesgo 8 veces mayor de desarrollar cáncer en comparación con la población general (RR = 7.7) y los pacientes con PM tienen un incremento en el riesgo de 2 veces (RR 2.1) (Stockton et al., 2001) En Australia se encontraron resultados similares, en DM el riesgo fue de 6.2 y en PM de 2.0 (Buchbinder et al. 2001). Un estudio en 198 casos de DM demostró que los riesgos son mayores para desarrollar cáncer de ovario, pulmón, páncreas, estómago, colorectal y LNH (RR 11.0, 6.0, 4.0, 4.0, 3.0 y 4, respectivamente) (Hill et al. 2001)

Esclerosis sistémica progresiva

La esclerosis sistémica progresiva o ED es una enfermedad colágeno-vascular de etiología desconocida que se caracteriza por fibrosis de la piel y órganos internos con oclusión arterial. Es más frecuente en mujeres y habitualmente los síntomas aparecen durante la tercera década de la vida. El fenómeno de Raynaud es la manifestación más frecuente, generalmente es lentamente progresiva causando discapacidad crónica (Condemi, 1992). La incidencia en EEUU y Europa es de 4.5 a 18.7 por 1, 000,000. La prevalencia muestra diferencias importantes entre las poblaciones. La prevalencia mas alta reportada es en EEUU (260 por un millón), en comparación con el Reino Unido y Australia (13 a 48 por 1, 000,000 y 86 por 1, 000,000; respectivamente (Gaubitz, 2006; Cooper, et al., 2009),

En ED se ha reportado una prevalencia de malignidad de 2.6 a 5% principalmente de cáncer de pulmón, mama, hematopoyético y NLP (Roumm et al., 1985; Silman, 1991). En un estudio longitudinal de 233 pacientes con ED seguidos durante 5.1 años en promedio, se compararon las tasas de cáncer observadas con las tasas de cáncer esperadas en el área obteniendo una razón de incidencia estandarizada (RIE). Se encontró un incremento significativo en la incidencia para todos los tipos de cáncer (RIE 2.4); particularmente de cáncer de pulmón y linfoma no-Hodgkin (RIE de 7.8 y 9.6, respectivamente) (Rosenthal et al., 1993). Posteriormente, los mismos autores analizaron a 917 pacientes con ED y concluyen que el riesgo para cáncer en general es de 1.5. En la estratificación por tipo de neoplasia se observó un riesgo mayor para cáncer de pulmón, de piel y de hígado (RR de 4.9, 4.2 y 3.3, respectivamente). Las neoplasias del sistema hematopoyético también estaban incrementadas, pero sin diferencias estadísticamente significativas (Rosenthal et al., 1995). En un estudio de cohorte poblacional realizado en Australia se identificaron 441 pacientes con ED. El riesgo para todos los tipos de cáncer estuvo incrementado (RR 1.99); de acuerdo a los diferentes tipos de neoplasia el cáncer de pulmón tuvo un riesgo mayor (RR 5.9) (Hill et al., 2003). En otro estudio poblacional de los EEUU no se encontró un mayor riesgo de neoplasia, excepto para cáncer de hígado en mujeres Afro-Americanas (RR 45.8) (Chatterjee et al., 2005). En un estudio Danés no se encontró un mayor riesgo para cáncer en general (RR 1.5), pero el riesgo fue mayor para cáncer de pulmón y los hematológicos (RR 1.6 y 2.5, respectivamente (Olesen et al., 2010). Recientemente, un estudio Inglés, encontró un riesgo para cáncer de cualquier tipo en pacientes con ED tres veces mayor (RR 3.1); por tipo de cáncer los hematológicos presentaron un riesgo significativo (RR 18.5); particularmente para LNH (RR 25.8) (Siau et al., 2011).

En un estudio de casos y controles en familias para investigar las frecuencias de cáncer en los parientes de primer grado de pacientes con ED, se observó que 27% tenían uno o más parientes con cáncer, comparado con 9% de los controles. Demostrando un riesgo mayor en los familiares de primer grado de pacientes con ED para desarrollar cáncer (OR de 3.79); lo cual sugiere que un factor común, genético o medioambiental, puede estar implicado en el desarrollo con cáncer en ED (Sakkas et al., 1995).

Tabla 1. Asociación entre enfermedad reumática autoinmune y cáncer.

ERA	n	Sexo	Neoplasia	RR (IC 95%)	p	Autor
AR	11483	Hombres	Linfoma	2.7 (1.2-5)	<0.01	Isomaki et al, 1978
			Mieloma	2.1 (0.6-5.1)	<0.05	Hakulinen et al, 1985
			Leucemia	2.5 (1.5-4.6)	<0.01	
	34618	Mujeres	Linfoma	2.7(1.5-6)	<0.001	
			Mieloma	2.2 (1.2-4)	<0.001	
			Leucemia	1.4 (0.8-2.5)	NS	
	489	Ambos	NLP	8.0 (3.7-15.2)	<0.001	Prior et al., 1984
	131	Hombres	Todos los sitios	0.7 (0.2-1.8)	NS	Moritomo et al.,1995
	524	Mujeres		1.7 (1.06-2.6)	<0.05	
			Linfoma	2.1 (1.8-2.4)		Smitten et al., 2007
Pulmón			1.6 (1.4-1.9)			
Linfoma			6.1 (3.7-9.4)		Yamada et al., 2010	
		Pulmón	2.3 (1.6-3.2)			
LEG	724	Ambos	NLP	4.1 (1.5-9)	0.01	Abu-Shakra et al., 1996
	1585	Ambos	Linfoma	5.2 (2.2-10.3)	<0.05	Mellemkjaer et al.,1997
	205	Ambos	Todos los sitios	2.6 (1.5-4.4)	<0.05	Petterson et al., 1984
	182	Mujeres	Linfoma	44 (11.9-111)		
			Sarcoma	49 (6.0-177)		
	5175	Ambos	Linfoma no-Hogkin	3.6 (2.6-4.9)		Bernatsky, 2005
Pulmón			1.4 (1.05-1.8)			

ERA: Enfermedad reumática autoinmune; RR: Riesgo relativo; AR: Artritis reumatoide; LEG: Lupus eritematoso generalizado; NLP: Neoplasia linfoproliferativa.

Tabla 1. Asociación entre enfermedad reumática autoinmune y cáncer (Continuación).

ERA	n	Sexo	Neoplasia	RR (IC 95%)	p	Autor	
SSp	134	Mujeres	Linfoma	43.8*	<0.01	Kasan et al., 1978	
	131		Todos los sitios	2.2*	0.01		
	295	Mujeres	Linfoma	33.3*	<0.001	Valesini et al., 1997	
	676	Ambos	Linfoma	8.7 (4.3-16)		Kaupi et al., 1997	
DM	145	Hombres	Todos los sitios	2.4 (1.6-3.6)	<0.05	Sigurgeirsson et al., 1992	
	247	Mujeres		3.4 (2.4-4.7)	<0.05		
	206		Todos los sitios	7.7 (5.7-10.1)		Stockton et al., 2001	
PM	168	Hombres	Todos los sitios	1.8 (1.3-2.4)	<0.05	Sigurgeirsson et al., 1992	
	228	Mujeres		1.7 (1.0-2.5)	<0.05		
	419		Todos los sitios	2.1 (1.5-2.9)		Stockton et al., 2001	
ED	917	Ambos	Todos los sitios	1.5 (1.2-1.9)	<0.05	Rosenthal et al., 1995	
	287	Hombres		1.9 (1.3-2.7)	<0.05		
	630	Mujeres		1.3 (1.0-1.8)	<0.05		
			Cáncer de pulmón	4.9 (2.8-8.1)			
	287	Hombres		4.5 (1.9-8.9)	<0.05		
	630	Mujeres		5.5 (2.2-11.3)	<0.05		
			NLP	2.3 (0.9-4.8)			
	287	Hombres		2.6 (0.5-7.5)	NS		
	630	Mujeres		2.2 (0.6-5.5)	NS		
	630	Mujeres	Cáncer de mama	1.1 (0.5-2.1)	NS		
	441		Todos los sitios	0.9 (0.7-1.2)			Chatterjee et al., 2005
			Todos los sitios	3.1 (1.8-5.2)			
		NLP	18.5 (6.0-43)		Siau et al., 2011		

ERA: Enfermedad reumática autoinmune; RR: Riesgo relativo; *IC 95%, No reportado
 SSp: Síndrome de Sjögren primario, DM: Dermatomiositis, PM: Polimiositis, ED: Esclerodermia
 NLP: Neoplasia linfoproliferativa

Complejo principal de histocompatibilidad

El complejo principal de histocompatibilidad (CPH), también designado sistema de antígenos leucocitarios humano (HLA), se localiza en los brazos cortos del cromosoma 6 y forma una región que se expande aproximadamente 3 a 4 x 10⁶ pb (Beatty et al., 1991, Penn, 2002; Traherne, 2008). Existen cerca de 50 genes agrupados en tres regiones denominadas clase I, II y III. La región clase I contiene los genes que codifican los HLA-A, B y C; así como otros genes. Estos *loci* codifican para las cadenas $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ de las moléculas clase I, que se acoplan con la $\beta 2$ microglobulina codificada en el cromosoma 15. La región clase II contiene los genes de los antígenos DP, DQ y DR, cada uno codifica para las cadenas α y β , de las moléculas clase II. La región clase III presenta los genes que codifican los componentes del sistema de complemento y otras proteínas (Beatty et al., 1991; Penn, 2002; Traherne, 2008). Mediante el empleo de los métodos serológicos y celulares de tipificación, se han identificado 158 antígenos HLA: 27 HLA-A, 10 HLA-C, 59 HLA-B, 26 HLA D, 21 HLA-DR, 9 HLA-DQ y 6 HLA-DP. Sin embargo, mediante el análisis molecular o la secuenciación directa de genes se ha demostrado que existe un micropolimorfismo (variaciones hasta de un par de bases entre un alelo y otro) (Bodmer et al., 1992). Un antígeno se nombra con la letra del *locus* y un número (p ej, A1, B27). El alelo se identifica por la letra del *locus* un asterisco y un número (p ej, A*0101, B*2701) (Beatty et al., 1991; Bodmer et al., 1992).

Asociación de HLA con enfermedad reumática.

Actualmente existen más de 30 enfermedades asociadas con algún genotipo de HLA entre las que se encuentran las reumatológicas y hemato-oncológicas. En la Tabla 2 se muestran algunos estudios de asociación entre ERA y HLA.

En varios grupos étnicos, la susceptibilidad a AR se ha asociado principalmente con HLA-DR4 (Martell et al., 1989; Tan et al., 1993; Yelamos et al., 1993, Suarez-Almazor et al., 1995; Takeuchi et al., 1996; Hong et al., 1996; Valenzuela et al., 1999). En general, de los pacientes con AR 60 a 80% son DR4, en comparación con 20% de los controles. El DR4 tiene mas de 20

subtipos, algunos de ellos asociados a AR como el DRB1*0401, DRB1*0404 y DRB1*0405 (Nepom et al., 1989). En pacientes Caucásicos los alelos más frecuentemente asociados con AR4 son DRB1*0401, 0404 y 0405, mientras que en Japoneses el alelo predominante es DRB1*0405 (Takeuchi et al., 1996). En Judíos Israelitas se ha encontrado una asociación con DR1 principalmente (Schiff et al., 1982). En mestizos mexicanos se ha encontrado una asociación con HLA A1 y el DR3 (Avila-Portillo et al., 1994).

Los genes asociados con una predisposición a LEG incluyen principalmente la deficiencia completa de C2 y C4 pertenecientes a los genes de HLA clase III (Hong et al., 1994; Davies et al., 1995; Steinsson et al., 1998); sin embargo, existe una asociación con los haplotipos HLA DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602 y/o HLA-B8, DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201 (Arnett et al., 1992). Los estudios en diferentes poblaciones demuestran que la asociación principal es con DR2 y DR3 (Kachru et al., 1984; Skarsvag et al., 1992; Rudwaleit et al., 1995; Martín-Villa et al., 1998; Reveille et al., 1998; van der Linden et al., 2000). Los pacientes mexicanos con LEG se asocian principalmente con DR3 y DR7 (Granados et al., 1996^a).

El SSp se ha asociado con los haplotipos DRB1*0301-DRB3*0101-DQA1*0501-DQB1-0201 en Caucásicos, con DRB1*0405-DRB4*0101-DQA1*0301-DQB1*0401 en Japoneses y con DRB1*0803-DQA1*0103-DQB1*0601 en Chinos (Kang et al., 1993). Los HLA que se encuentran con más frecuencia en los estudios poblacionales son B8, DR3 y DRw52 (Fye et al., 1978; Vitali et al., 1986; Fei et al., 1991; Morling et al., 1991; Kerttula et al., 1996). La asociación con alelos específicos son B*0801, DRB1*0301, DQA1*0501 y DQB1*0201, con el que se ha encontrado la asociación más fuerte (Walport et al., 1994).

En poblaciones caucásicas el haplotipo de HLA A1-B8-DR3-C4AQ*0 esta asociado con DM y PM (Robb et al., 1988). El HLA B8 y DQA1, específicamente DQA1*0501, se encuentran frecuentemente en estos pacientes (Friedman et al., 1983; Vavrincova et al., 1993)

En ED la frecuencia de los antígenos varía de acuerdo al grupo étnico, los pacientes de Europa presentan asociación con DR1, DR3, DR5, DR8 y DRw52, en Japón con DR2 y DR8 y en México con DR5 y DRw52 (Vargas-Alarcón et al., 1995; Granados et al., 1996^b).

Asociación de HLA con malignidad

Algunas neoplasias como la enfermedad de Hodgkin, el carcinoma nasofaríngeo y el cáncer cervicouterino se han asociado con agentes vírales tales como el de Epstein-Barr y del papiloma humano, sin embargo, existen varios estudios que han mostrado asociaciones entre neoplasias sólidas y linfoproliferativas con los HLA (Tabla 3 y 4). Las asociaciones entre HLA y neoplasias sólidas que muestran los riesgos más elevados reportados en la literatura son el cáncer de testículo con Bw41, carcinoma hepatocelular con B15 y el carcinoma prostático con B14 (OR de 8.2, 9.8 y 7.8, respectivamente) (Kirkali et al., 1991; Dieckman et al., 1993; Golubovic et al., 1996). Una de las neoplasias más estudiadas es el cáncer cervicouterino y su precursor, la displasia cervical, reportado una importante asociación con DQw3 el cual se encuentra con mayor frecuencia en los casos con cáncer de cérvix (OR = 7). La especificidad comprende tres alelos diferentes, DQB1*0301, DQB1*0302 y DQB1*0303 (Wank et al., 1991).

En las neoplasias LPL se han encontrado asociaciones importantes, de hecho, en la enfermedad de Hodgkin se reportó originalmente una asociación con Bw35 (Bodmer et al., 1989), estudios posteriores sugirieron que DPB1*0301 confiere un riesgo de 1.95 (Oza et al., 1994). La asociación que muestra el riesgo más elevado es la leucemia mielocítica crónica con B8 y A3 con riesgos de 12.2 y 17.6, respectivamente (Dorak et al., 1994; Chiewslip et al., 2000).

Se ha sugerido que los factores responsables del desarrollo de neoplasia en la ERA sean los antígenos de HLA. Lee et al., (1983) tipificaron a cuatro pacientes con ED y cáncer de mama, ninguno tenía el DR5 (asociado a ED) y encontraron el antígeno DR2 en tres de las pacientes. Por otra parte, Forbes et al. (1989), también tipificaron a tres pacientes con ED y cáncer de mama sin encontrar un patrón consistente de los antígenos A, B o C. Sin embargo, en ambos casos las muestras fueron muy pequeñas. De ahí que resulte relevante explorar si en la ERA existe asociación entre algunos de los antígenos de HLA y la probabilidad de desarrollar una neoplasia maligna; sólida o linfoproliferativa.

Tabla 2. Asociación de HLA con enfermedad reumática autoinmune

ERA	HLA	OR (IC 95%) o valor de p	Referencia
AR	DR4	1.60 (0.96–2.67)	Rincon et al., 1999
	DR4	6.4 (2.9-14.1)	Nelson et al., 1994
	DR4	3.9 *	Martell et al., 1989
	DR1	4 *	Schiff et al., 1982
LEG	DR3	2.56*	Granados et al., 1996 ^a
	DRB1*0301	3.08*	
	DR3	6.41*	Kachru et al., 1984
	DR7	3.03*	
	DR2	3.7 (1.5-9)	Rudwaleit et al., 1995
	DR3	4.4 (2.5-7.7)	Rood et al., 2000
SSp	A1	2.2*	Gottenberg et al., 2003
	B8	3.1*	
	DR3	3.8*	
DM/PM	DR1	0.001	Wedderburn et al., 2007
	DQA1	0.01	
ED	DR11	2.5 (1.6-3.9)	Arnet et al., 2010
	DQA1	2.3 (1.4-3.7)	
	DQB1	1.5 (1.2-1.9)	Loubiere et al., 2005
	DRw52	0.0001	
	DR11	3.9 (1.9-8.1)	Falkner et al., 1998
	DR5	3.3 (1.3-8.3)	
	DRw52	2.4 (1.0-5.7)	Vargas-Alarcón et al., 1995

ERA: Enfermedad reumática autoinmune, HLA: antígenos de histocompatibilidad, OR (IC 95%): Razón de momios e intervalo de confianza 95%; *: IC 95% no reportado, AR: Artritis Reumatoide, LEG: Lupus eritematoso generalizado, SSp: Síndrome de Sjögren primario, DM: Dermatomiositis, PM: Polimiositis, ED: Esclerodermia.

Tabla 3. Antígenos de HLA asociados tumores sólidos.

Neoplasia	HLA	OR (IC 95%) o valor de p	Ref
Melanoma	DQB1*0301	3.9*	Bateman et al., 1998
	DQB1*0301	3.4*	Lee et al., 1994
	Cw*06	<0.01	
Carcinoma de células basales	DR7	3.8 (1.1-13.4)	Bavinck et al., 2000
	Cw7	2.3*	Rompel et al., 1995
Cáncer nasofaríngeo	A2	0.63 (0.3-1.1)	Burt et al., 1996
	B5	2.81(0.9-5.6)	
Adenocarcinoma gástrico	DQB1*0301	3.2 (1.7-5.5)	Lee et al., 1996
	DR4	3.5 (1.8-6.6)	
	B52	5.6 (2.9-10.5)	Ogoshi et al., 1996
Carcinoma hepatocelular	B15	9.8 (3.8-25.8)	Golubovic et al., 1996
Testículo	Bw41	8.2*	Dieckman et al., 1993
Prostático	B14	7.8 (7.60-8.13)	Kirkali et al., 1991
Vejiga	Cw4	2.1 (1.51-2.48)	Erygit et al., 1990
Cáncer cervical	DQA1*0301	3.45	Ferrera et al., 1999
	A2	<0.01	Silva et al., 1999
	DR5	1.7 (1.1-2.8)	Helland et al., 1994
	DQw3	7	Wank et al., 1991

HLA: antígenos de histocompatibilidad, OR (IC 95%): Razón de momios e intervalo de confianza 95%; *: IC 95% no reportado

Tabla 4. Antígenos de HLA asociados tumores malignos del tejido linfático y órganos hematopoyéticos

Neoplasia	HLA	OR(IC95%) o valor de p	Ref
Enfermedad de Hodgkin	DPB1*0301	1.95*	Oza et al., 1994
	DPB1	2.5 (1.02-5.9)	Taylor et al., 1999
	A1	1.4*	Svejgaard et al., 1983
Linfoma cutáneo células T	DQB1*03	2.7 (1.5-4.8)	Jackow et al., 1996
Leucemia linfoblástica aguda	DRB1*04 _a	2.9 (1.6-5.4)	Dorak et al., 1999
	DQB1*05	2.5*	Dearden et al., 1996
	DR53	1.3 (0.6-2.9)	Dorak et al., 1995
Leucemia linfoide crónica	DR53	2.4*	Dorak et al., 1996
	B13	<0.01	Moazzeni et al., 1999
	DR53	<0.05	
	A11	<0.05	
	DR1	<0.02	
Leucemia mielocítica crónica	B40	<0.05	Ruuska et al., 1985
	B8	12.2	Chiewsilp et al., 2000
	B18	3.9	Dorak et al., 1994
	A3	17.6	

HLA: antígenos de histocompatibilidad, OR (IC 95%): Razón de momios e intervalo de confianza 95%; *: IC 95% no reportado

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las ERA y el cáncer se presentan con frecuencia en la población general y es posible que ambas entidades coexistan en un solo paciente, de ahí la importancia de determinar si esta asociación se debe al azar o existe un riesgo real de desarrollar neoplasia en la ERA en presencia de un genotipo de HLA. De acuerdo a lo reportado en la literatura existe una asociación de la ERA con el desarrollo de neoplasia. Aunque se ha sugerido que el tipo de tratamiento administrado a estos pacientes; basado en inmunosupresores, podría explicar la asociación de estas enfermedades con neoplasia, al parecer es sólo un factor que incrementa el riesgo ya presente.

Es probable que el desarrollo de neoplasia en la ERA sea un proceso en el que intervengan diversos factores, desde virales hasta genéticos, entre otros. El hecho que en los familiares de primer grado de pacientes con alguna ERA tengan un riesgo incrementado de desarrollar cáncer sugiere la existencia de componentes genéticos asociados (Linet y Pottern, 1992; Sakkas 1995; Hubbard et al., 2000; Landgren et al., 2006). Sin embargo, no se conoce qué factores genéticos están relacionados con el desarrollo de neoplasia en la ERA. Por otra parte, los antígenos del CPH se han asociado principalmente a enfermedades reumáticas autoinmunes, no obstante, también existe asociación de antígenos de HLA con algunas neoplasias. Entonces, la asociación entre enfermedad reumática autoinmune y neoplasia puede ser el resultado de varias causas, tales como:

- a) La terapia empleada. Las drogas utilizadas en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes pueden inducir cáncer por daño directo al DNA o, como resultado de su efecto inmunosupresivo, reducir la sobrevida inmune.
- b) Factores medioambientales, tales como radiación o agentes virales, como el virus de Epstein Bar, que confieran susceptibilidad tanto a la enfermedad autoinmune como a la neoplasia.

c) Que el paciente tenga una susceptibilidad innata a la ERA y a la neoplasia, la cual puede ser genética. Las alteraciones autoinmunes así como algunas neoplasias, se asocian a menudo con antígenos de HLA. Por lo tanto, es posible que antígenos específicos de HLA puedan predisponer a ambas condiciones.

Respecto al último punto, algunos autores han sugerido que los factores responsables del desarrollo sincrónico de ambas entidades sean los antígenos de HLA. Lee et al (1983) tipificaron a cuatro pacientes con Esclerodermia (ED) y cáncer de mama, ninguno tenía el DR5 (asociado a ED) y encontraron el antígeno DR2 en tres de las pacientes. Por otra parte, Forbes et al. (1989), también tipificaron a tres pacientes con ED y cáncer de mama sin encontrar un patrón consistente de los antígenos A, B o C. Sin embargo, en ambos casos las muestras fueron muy pequeñas. De ahí que resulte relevante explorar a través de la determinación de antígenos de HLA, si en la enfermedad reumática autoinmune existe asociación entre algunos de los antígenos de HLA y la probabilidad de desarrollar una neoplasia maligna (tumor sólido o linfoproliferativa).

PROBLEMA

¿Existe asociación de los antígenos de HLA con el desarrollo de neoplasia maligna en la enfermedad reumática autoinmune?

HIPOTESIS

En la enfermedad reumática autoinmune existe asociación entre algunos de los antígenos de HLA con el desarrollo de una neoplasia maligna (tumor sólido o linfoproliferativa).

OBJETIVO GENERAL

Determinar si hay asociación entre antígenos de HLA y el desarrollo de neoplasia maligna en la enfermedad reumática autoinmune.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar qué antígenos de HLA se relacionan con mayor riesgo de desarrollar neoplasia en la enfermedad reumática autoinmune independientemente del tiempo bajo tratamiento antirreumático.

Determinar qué antígenos de HLA se relacionan con mayor riesgo de desarrollar neoplasia en la enfermedad reumática autoinmune independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad reumática autoinmune.

Determinar qué antígenos de HLA se relacionan con mayor riesgo de desarrollar neoplasia en la enfermedad reumática autoinmune independientemente del tiempo bajo actividad clínica de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

Diseño: Estudio de Casos y Controles pareado con dos controles por caso.

Población de estudio: Se constituyó por todos aquellos pacientes del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) en el periodo comprendido entre enero de 1964 a octubre de 1999, incluyendo casos prevalentes e incidentes. Los primeros fueron aquellos en quienes el diagnóstico de ERA y neoplasia se estableció o confirmó en el propio hospital desde 1964 hasta el momento en que comenzó el estudio y que continuaban como pacientes activos (acudiendo a la consulta externa). Los casos incidentes fueron todos los casos nuevos cuyo diagnóstico se realizó en la consulta externa a partir del comienzo del estudio (marzo de 1997). Los sujetos del estudio tenían una de las siguientes enfermedades reumáticas:

Lupus eritematoso generalizado

Artritis reumatoide

Dermatomiositis/ Polimiositis

Síndrome de Sjögren primario

Esclerodermia

DEFINICION DE CASO Y CONTROL

A partir de la población fuente (Pacientes con ERA) se formaron los grupos de casos y controles.

Los casos quedaron integrados por pacientes que desarrollaron alguna NLP o tumor sólido después del inicio de la ERA, tomando casos incidentes y prevalentes.

Los casos prevalentes fueron aquellos en quienes el diagnóstico de ERA y NLP se realizó previamente, desde 1964 hasta el momento en que comenzó el estudio

Los casos incidentes fueron aquellos pacientes cuyo diagnóstico de ERA se realizó anteriormente (desde 1964) y desarrollaron alguna neoplasia durante su seguimiento, a partir del momento en que comenzó el estudio

Los controles fueron los pacientes con ERA que no desarrollaron NLP o tumor sólido.

Cada caso se pareó con dos controles, estos últimos debían tener la misma ERA y el tiempo de evolución de esta similar al caso correspondiente (Anexo I).

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de inclusión de los casos:

- Masculino o femenino.
- Tener más de 16 años al momento de diagnóstico de la ERA.
- Diagnóstico de ERA establecido en el INNSZ.
- Diagnóstico de NLP o tumor sólido establecido o confirmado en el INNSZ, posterior al diagnóstico de ERA.

Criterios de exclusión de los casos:

- Tener 16 años o menos al momento de diagnóstico de la ERA.
Diagnóstico de NLP o tumor sólido previo al de la ERA (Síndrome paraneoplásico).
- Diagnóstico de ERA y/o NLP o tumor sólido no establecido o no confirmado en el INNSZ.

Criterios de inclusión de los controles:

- Masculino o femenino
- Tener más de 16 años al momento de diagnóstico de la ERA.
- Tener el mismo diagnóstico de ERA que el caso correspondiente.
- Tener un tiempo de evolución de ERA similar al caso correspondiente (Anexo 1).

Criterios de exclusión de los controles:

- Diagnóstico de ERA no establecido o no confirmado en el INNSZ.
- ERA diferente al caso.
- Tiempo de evolución de la ERA diferente al caso

DEFINICION OPERATIVA DE LAS VARIABLES

Edad: Se consideró como la edad en años cumplidos al momento del diagnóstico de la ERA.

Sexo: Se incluyeron pacientes tanto del sexo masculino como femenino.

Enfermedad reumática autoinmune: Quedaron incluidas las siguientes patologías de acuerdo a los criterios propuestos para su diagnóstico (Anexo II).

Lupus eritematoso generalizado (Tan 1982).

Artritis reumatoide (Arnett 1988).

Polimiositis, Dermatomiositis (Bohan 1975).

Síndrome de Sjögren primario (Vitali 1993).

Esclerodermia (Subcommittee for scleroderma criteria of the ARA 1980).

Tumor sólido: Se incluyeron de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades^a, OMS 10^a revisión^a (CIE-10^a), códigos C00-C80 (Anexo III).

C00 – C75 Tumores malignos que se declaran o presumen como primarios, de sitio anatómico especificado, excepto los de tejido linfático, hematopoyético y similares.

C00 – C14	Labio, cavidad oral y faringe
C15 – C26	Órganos digestivos
C30 – C39	Órganos intratorácicos y respiratorios
C40 – C41	Huesos y cartílagos articulares

C43 – C44	Piel
C45 – C49	Tejidos mesoteliales y tejidos blandos
C50	Mama
C51 – C58	Órganos genitales femeninos
C60 – C63	Órganos genitales masculinos
C64 – C68	Vías urinarias
C69 – C72	Ojo, encéfalo y otras partes del SNC
C73 – C75	Glándula tiroides y otras glándulas endocrinas
C76 – C80	Tumores malignos mal definidos, secundarios y de sitio no especificado

Neoplasia Linfoproliferativa: Se incluyeron de acuerdo a ^aa CIE-10^a, códigos C81-C96 (Anexo III).

C81 – C96 Tumores (neoplasias) malignos del tejido linfático, de los órganos hematopoyéticos y de tejidos afines

C81	Enfermedad de Hodgkin
C82	Linfoma folicular (nodular) no-Hodgkin
C83	Linfoma difuso no-Hodgkin
C84	Linfoma de células T periférico y cutáneo
C85	Otros linfomas y tipos no especificados no-Hodgkin
C88	Enfermedades inmunoproliferativas malignas
C90	Mieloma múltiple y tumores malignos de células plasmáticas
C91	Leucemia linfoide
C92	Leucemia mieloide
C93	Leucemia monocítica
C94	Otras leucemias y células no especificadas
C95	Leucemia de células no especificadas
C96	Otros tumores malignos de tejido linfoide y hematopoyético.

ADN: Se obtuvo de leucocitos de sangre periférica empleando un procedimiento de salting out; subsecuentemente se usó PCR para amplificar los fragmentos. Las reacciones se llevaron a cabo en un termociclador en un volumen total de 50 μ l, conteniendo 50mM KCl, 10 mM tris HCl (pH 8.3), 1.5 mM MgCl₂, 200 μ M de cada dNTP, 0.2 μ M de cada primer, 1.25 unidades de Taq DNA polimerasa y 300 ng de DNA. Después de un periodo inicial de desnaturalización de 5 minutos a 94°C, un total de 32 ciclos se desarrollaron como sigue: desnaturalización por 45 a 94°C, primer annealing por 45 segundos a una temperatura específica para el iniciador y una extensión del iniciador por 60 segundos a 72°C. Los productos se analizaron en geles de agarosa al 1.4% en 0.5x TBE (1xTBE = 89 mM tris, 89 mM ácido bórico, 2 mM Na₂EDTA) para 250 volts hora después de teñir con bromuro de etidio. Los patrones de separación se documentaron por fotografía bajo iluminación UV a 302 nm.

HLA-DR: Los HLA clase II (DR) fueron determinados por reacción en cadena de la polimerasa secuencia específico (PCR-SSP) (Pel-Freez SSP HLA-DR UniTray®, Brown Deer, Winsconsin, USA). Las secuencias, localizaciones y especificidades de los iniciadores usados para la tipificación de DR de baja resolución correspondieron a DR1 a DR10, Cada reacción de PCR incluyó un par de iniciadores que amplificó el tercer intrón de los genes DRB1, especificados por Olerup y Zetterquist (1993). El método está basado sobre la técnica de PCR en una placa de 96 pozos que contiene a los iniciadores. El ADN se incorpora a una concentración de 100ng/ μ L en una reacción de buffer y Taq polimerasa. Los parámetros del termociclador fueron los siguientes:

- Paso 1) 1 minuto a 96 °C,
- Paso 2) 5 ciclos de 96 °C por 25 segundos,
70 °C por 50 segundos,
72 °C por 45 segundos;
- Paso 3) 21 ciclos de 96 °C por 25 segundos,
65 °C por 50 segundos,
72 °C por 45 segundos
- Paso 4) 4 ciclos de 96 °C por 25 segundos

55 °C por 55 segundos

72 °C por 120 segundos

Finalmente, se mantuvieron a 4 °C hasta que se colocaron en un gel de agarosa al 2% adicionando bromuro de etidio. Los geles se examinaron bajo luz UV para determinar los HLA-DR presentes.

Frecuencias alélicas y genotípicas: Se calcularon las frecuencias alélicas (fa) y las frecuencias genotípicas (fg) de la siguiente forma:

$$fa = \frac{\text{No. De alelos.}}{\text{No. De individuos}}$$

$$fg = \frac{2 (\text{No. Homocigotos}) + \text{No. De heterocigotos}}{2 (\text{No. Total de individuos})}$$

Tratamiento: Se calculó la suma de periodos bajo los cuales el paciente recibió medicación antirreumática (exceptuando antiinflamatorios no esteroideos): cloroquina, hidroxiclороquina, prednisona, azatioprina, ciclofosfamida, metilprednisolona, metotrexate, azulfidina, sales de oro, D-penicilamina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, clorambucil y radioterapia. La suma de dichos periodos dividida entre el tiempo de evolución de la ERA indicó el índice de tratamiento por medicamento:

$$\text{Indice de tratamiento} = \frac{\sum (\text{FPT} - \text{IPT})}{\text{TE}}$$

Donde:

IPT: Inicio del periodo de tratamiento

FPT: Final del periodo de tratamiento

TE: Tiempo de evolución

Actividad de la ERA: Se tomó el criterio vertido por el médico reumatólogo en el expediente tantas veces como el paciente presentó datos de actividad durante la evolución. Cuando no se consignaba en el expediente el inicio o final de los periodos de actividad, se tomaron en cuenta los cambios en el tratamiento. La suma de los periodos dividida entre el tiempo de evolución de la ERA dio el índice de actividad total:

$$\text{Índice de actividad} = \frac{\sum (FPA - IPA)}{TE}$$

Donde:

IPA: Inicio del periodo de actividad

FPA: Final del periodo de actividad

TE: Tiempo de evolución

Evolución: Fue el tiempo transcurrido desde que se estableció el diagnóstico de la ERA hasta la fecha de la última consulta o visita al INNSZ.

TAMAÑO DE MUESTRA

El cálculo se realizó con la fórmula para diseños de casos y controles pareados con múltiples controles por caso (Schlesselman, 1982), considerando la prevalencia de los antígenos reportados en pacientes Mexicanos con AR, LEG y ED (Avila-Portillo et al., 1994; Granados et al., 1996^a, Vargas-Alarcón et al., 1995):

Número total de pares requeridos:

$$M \cong m / p_e$$

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

m: número de pares discordantes requeridos para detectar un riesgo dado

$$P = \Psi / (1 + \Psi) \approx R / (1 + R)$$

Ψ : razón de momios de exposición R: riesgo relativo

p_e : probabilidad de un par discordante expuesto

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

p_0 : proporción de controles expuestos

p_1 : proporción de casos expuestos

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

$$q_1 = 1 - p_1 \quad q_0 = 1 - p_0$$

Para calcular el número de controles diferente de la unidad

$$n' \cong (c + 1) n / 2c$$

c: número de controles por caso

n: tamaño de muestra calculado ($n \cong M$)

En la tabla se muestran los tamaños de muestra calculados según diferentes parámetros. El tamaño de muestra elegido fue de 53 casos pareando dos controles por cada caso.

	HLA	α	β	Colas	p_0	R	N	N'	N''	R	N	N'	N''
AR	A1	0.05	0.80	2	.312	3	63	47	42	3.5	43	32	29
	DR3	0.05	0.80	2	.187	3	66	50	44	3.5	50	38	33
LEG	DR3	0.05	0.80	2	.161	3	71	53	47	3.5	53	40	35
	DR7	0.05	0.80	2	.176	3	68	51	45	3.5	51	38	34
ED	DR5	0.05	0.80	2	.414	3	55	41	37	3.5	43	32	29

Donde:

α = Probabilidad de error tipo I

β = Probabilidad de error tipo II

p_0 = prevalencia de exposición en el grupo control

R = Riesgo mínimo que interesa demostrar

N = Número de casos con 1 control por caso

N' = Número de casos con 2 controles por caso

N'' = Número de casos con 3 controles por caso

ANALISIS ESTADISTICO

Para realizar el análisis estadístico las siguientes variables quedaron definidas y codificadas en la base de datos como sigue:

Dependientes

- Casos (ERA con neoplasia) y controles (ERA) codificados como 1 y 0 respectivamente

Independientes

- Clasificación socioeconómica cuya codificación se realizó de la siguiente forma:

Muy baja = 0, Baja = 1, Media = 2, Media alta = 3, Alta = 4 y Muy alta = 5

- Sexo:

Femenino = 0, Masculino = 1.

- Antecedentes heredofamiliares de hipertensión arterial (HTA), cardiopatía, diabetes mellitus (DM), malformaciones congénitas, enfermedades reumáticas y cáncer.

0 = Ausente, 1 = Presente.

- Enfermedades exantemáticas como sarampión, varicela, parotiditis, faringoamigdalitis de repetición y rubéola.

0 = Ausente, 1 = Presente.

- Comorbilidad, que incluía HTA, DM, obesidad, tiroiditis de Hashimoto y otras.

0 = Ausente, 1 = Presente.

- Manifestaciones de inicio de la ERA \pm 1 año de la fecha del diagnóstico que incluyeron síntomas generales, manifestaciones articulares, mucocutáneas, musculares, hematológicas, cardiopulmonares, gastrointestinales, neurológicas, renales, vasculares y de los sentidos.

0 = Ausente, 1 = Presente.

- Antígenos de histocompatibilidad clase II DR, en este caso la codificación se realizó en dos formas:

0 = sin el antígeno, 1 = con el antígeno

0 = sin el antígeno, 1 = heterocigoto y 2 = homocigoto

- Edad: al momento de ingresar al estudio, de ingreso al INNSZ, al inicio de la ERA, al diagnóstico de la ERA y al diagnóstico de la neoplasia.
- Intervalos de tiempo referentes a la ERA como: inicio de esta hasta su diagnóstico, ingreso al INNSZ al diagnóstico y momento del diagnóstico hasta el corte del estudio.
- Intervalos de tiempo referentes a la neoplasia como: inicio de esta hasta su diagnóstico, ingreso al INNSZ al diagnóstico y momento del diagnóstico hasta el corte del estudio.
- Tiempo de actividad clínica de la ERA. En este caso la codificación se realizó de dos formas:
0 = sin actividad, 1 = con actividad
Tomando el índice de actividad clínica como tal, el cual indica la proporción de tiempo bajo actividad clínica de la ERA en fracciones de año.
- Tiempo de tratamiento antirreumático con los medicamentos especificados anteriormente. La codificación se realizó como sigue:
0 = sin tratamiento, 1 = con tratamiento
Tomando el índice de tratamiento como tal, el cual indica la proporción de tiempo bajo tratamiento antirreumático en fracciones de año.

En los casos se colectó información adicional sobre la neoplasia como: inicio, diagnóstico clínico e histopatológico, manifestaciones clínicas, diagnóstico y datos sobre remisión y tratamiento.

Las variables cuantitativas se resumieron obteniendo promedio y desviación estándar, la comparación entre los grupos se realizó mediante la prueba de U de Mann-Whitney.

Para las variables cualitativas se realizó chi cuadrada (χ^2) o prueba exacta de Fisher para dos colas si el valor esperado en una celda fue menor de 5.

Se estimó inicialmente la razón de momios (OR) no ajustada y sus intervalos de confianza del 95% como medida de asociación a través de tablas de 2 x 2.

El análisis de regresión logística condicional se realizó por el diseño pareado estimando la razón de momios para la asociación de cada antígeno de HLA-DR (codificado en forma binaria)

con la probabilidad de ser caso o control a través del exponencial de los coeficientes de regresión en forma univariada y multivariada.

Para construir el modelo multivariado se incluyeron las variables con un valor de $p \leq 0.05$ en el análisis univariado, tomando al HLA-DR como efecto principal, el tratamiento y la actividad clínica de la ERA como covariables.

El nivel de significancia α se estableció en 0.05 y el análisis se realizó en el programa estadístico STATA 8.0.

CONSIDERACIONES ETICAS

Aunque la toma de muestra sanguínea confiere un riesgo mínimo, para incluir a los casos siempre se procedió a entrevistarse con los pacientes para invitarlos a participar y sólo se incluyeron cuando dieron su consentimiento. Durante la entrevista se explicó de forma sencilla y comprensiva la naturaleza del estudio y la necesidad de la toma de muestra sanguínea, sin ejercer ningún tipo de presión para convencerlos de su colaboración. Quienes desearon ingresar en el estudio firmaron la carta de consentimiento diseñada previamente (Anexo V). Asimismo, cuando se detectó un probable control se procedió de la misma forma que con los casos, y sólo aquellos que aceptaron participar ingresaron al estudio, sin intervenir en su decisión y firmando la carta de consentimiento (Anexo III). Este proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación en Humanos (ref 463)

PROCEDIMIENTO

Para conocer si existe asociación de antígenos de HLA con el desarrollo de neoplasia en los pacientes con ERA, se realizó un estudio de casos y controles pareado con dos controles por caso debido a la baja frecuencia de la condición que se estudió (pacientes con ERA que hayan desarrollado alguna NLP o tumor sólido).

La población de estudio fueron todos los pacientes que ingresaron al INNSZ en el periodo de enero de 1964 a octubre de 1999, cuyo diagnóstico de ERA, con y sin neoplasia, se haya estableció o confirmado en el propio instituto. La muestra se integró por casos prevalentes e incidentes que cumplieran con los criterios diagnósticos propuestos para Lupus Eritematoso Generalizado, Artritis Reumatoide, Esclerodermia, Dermatomiositis/Polimiositis y Síndrome de Sjögren primario (Anexo I).

Los casos prevalentes fueron aquellos pacientes en quienes se realizó anteriormente el diagnóstico de ERA y neoplasia, desde 1964 hasta el momento en que comenzó el estudio. Mediante un trabajo realizado previamente cuyo objetivo fue cuantificar y comparar la magnitud de los riesgos de desarrollar NLP o tumor sólido entre las diferentes enfermedades autoinmunes, se conocían los casos prevalentes del periodo de 1964 a 1996 y se contaba con una base de datos que incluía pacientes con ERA con y sin neoplasia. De acuerdo a lo expuesto, las estrategias para obtener a los pacientes fue la siguiente (Figura 1):

- a) A partir de la base de datos se obtuvo un listado de los pacientes con cada una de las enfermedades.
- b) Se revisaron los expedientes del archivo clínico de los probables casos (pacientes que previamente se conocía cursaban con alguna neoplasia) y se verificó que continuaran acudiendo al INNSZ.
- c) Se procedió a localizar a los pacientes el día de su siguiente consulta, en la cual se les invitó a participar en el estudio.

- d) A quienes aceptaron participar se les tomó una muestra de 20 ml de sangre venosa el día de su cita.
- e) Los casos prevalentes diagnosticados después de 1995 se localizaron revisando los registros de la consulta de reumatología de los siguientes años, revisado los expedientes del archivo clínico y detectando aquellos que desarrollaron neoplasia posterior al diagnóstico de la ERA.
- f) Se siguió el procedimiento descrito anteriormente para invitarlos a participar y tomar la muestra sanguínea.
- g) Los casos incidentes fueron los casos nuevos de pacientes con ERA en quienes durante su seguimiento se realizó el diagnóstico de neoplasia.
- h) Se captaron a partir del momento en que comenzó el estudio hasta Octubre de 1999.
- i) A través de una revisión periódica de los registros diarios de la consulta de reumatología, a partir del momento en que comenzó el estudio, se captaron los pacientes con alguna ERA de interés.
- j) Se revisaron los expedientes del archivo clínico de estos pacientes y se localizaron aquellos que desarrollaron neoplasia posterior al diagnóstico de la ERA.
- k) Una vez detectados los casos se procedió a captar dos controles por caso, pareados de acuerdo a la misma ERA y tiempo de evolución similar que el caso correspondiente.
- l) Los controles se captaron revisando los expedientes de los pacientes que continuaban acudiendo al INNSZ.
- m) En cuanto se detectaban los probables controles, se les invitó a participar en el estudio de la misma manera que con los casos. Quienes aceptaron participar también se les tomó muestra sanguínea.
- n) Se recolectaron los datos tomados del expediente tanto de los casos como de los controles en las hojas de recolección previamente diseñadas.
- o) Para asegurar que los casos (incidentes y prevalentes) y los controles se seleccionaron de acuerdo a los mismos criterios, fueron reevaluados por un reumatólogo y sólo se incluyeron aquellos que cumplían con los criterios de selección.

- p) Se invitó a participar a los casos y los controles mediante explicación verbal sobre la naturaleza del estudio y sus objetivos.
- q) Sólo cuando se aceptó participar y después de firmar la carta de consentimiento (Anexo V), se tomó una muestra de sangre venosa de 20 ml para la tipificación de los antígenos de HLA a los casos y sus respectivos controles.
- r) Se registraron los datos de los pacientes que incluían ficha de identificación, tipo y características de la ERA, evolución, tratamiento, características de la neoplasia (en los casos) y haplotipo de HLA, de acuerdo a las hojas de recolección de datos (Anexo VI).
- s) Una vez capturada la información se procedió a crear una base de datos en el programa Visual dBASE versión 5.5.
- t) Posteriormente se validó la base de datos verificando que ningún caso hubiese desarrollado la neoplasia, sólida o linfoproliferativa, antes de la ERA, que todos los controles correspondieran a cada caso según los criterios de pareamiento (ERA y tiempo de evolución), verificando la codificación correcta de las variables y que los índices de actividad clínica y tratamiento de la ERA, no fuesen mayores de 1.00.
- u) Completada la muestra, determinados los haplotipos de los casos y los controles y depurada la base de datos, se procedió al análisis de los resultados en el programa STATA 8.0.

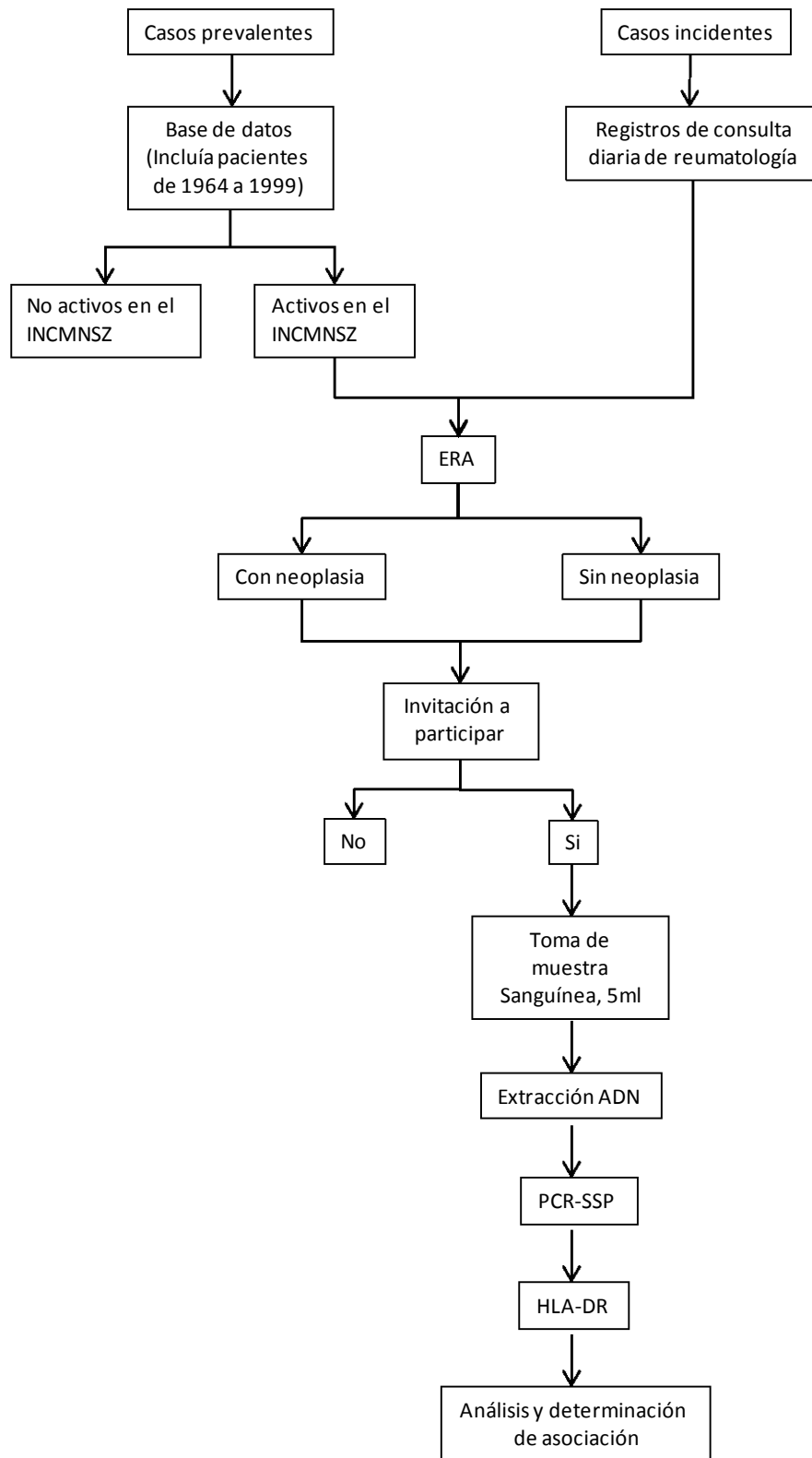


Fig. 1. Procedimiento para reclutamiento de casos y controles

RESULTADOS

Descripción de los Casos

Se incluyeron 32 casos cuyo promedio de edad al momento del ingreso al estudio fue de 53.3 ± 13.2 años, el promedio de edad al inicio de la neoplasia fue 47.8 ± 12.9 años y el intervalo de tiempo desde el inicio de la ERA hasta el inicio de la neoplasia fue de 8.4 ± 7.1 años, ningún caso desarrollo la neoplasia antes o simultáneamente a la ERA (Tabla 5). La distribución de las ERA, así como los tipos de neoplasia se muestran en la Tabla 6.

De acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades (CIE) los tumores malignos más frecuentes en el total de los casos fueron los del cuello del útero en 19%, de la glándula tiroides en 16%, de la piel en 12% y del estómago en 9.4%. Las tres NLP fueron enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin difuso y leucemia linfoide (Tabla 7).

El tumor palpable fue la manifestación clínica más común (34.4%), seguido por la pérdida de peso (18.7%), el dolor (15.6%) y la astenia y adinamia (12.5%). Otras manifestaciones clínicas fueron adenomegalias, fiebre, sangrado transvaginal, disfagia, melena, tos y otras se observaron con frecuencias variables. Los tratamientos empleados en las neoplasias fueron cirugía (75%), quimioterapia (22%) y radioterapia (16%), algunos casos recibieron más de dos tratamientos.

En el momento del corte del estudio la actividad de la neoplasia había remitido en 65.6% del total de los casos y 34% continuaban con actividad neoplásica. De éstas últimas, 21.9% eran tumores sólidos y ninguna de las linfoproliferativas había remitido, las cuales correspondían a 12.5% de los casos

Análisis no ajustado

Datos demográficos

El sexo femenino fue el más frecuente observándose en 81% de los casos y 89% de los controles sin mostrar diferencias significativas [OR (IC 95%) = 1.87 (0.59 – 5.91), p= 0.29].

Al momento de ingresar al estudio el promedio de edad en los casos fue de 53±13.19 años y en los controles de 52±15.34 años [OR (IC 95%) = 1.01 (0.97 – 1.04), p = 0.61]. El promedio de edad al inicio de la ERA fue de 39.4±12.9 años en los casos y de 37.3±15.8 años en los controles (p=0.43), al momento del diagnóstico de la ERA el promedio de edad en los casos fue de 44.5±13.9 años y en los controles de 42.3±15.6 años (p=0.45) y el promedio en años del intervalo de tiempo desde el inicio de la ERA hasta su diagnóstico fue de 5.1±5.5 en los casos y de 5.0±5.3 en los controles (p=0.86). Se investigaron también la edad al momento de ingreso al INNSZ, y los intervalos de tiempo transcurridos desde el ingreso al instituto hasta el diagnóstico de la ERA, desde el ingreso hasta el corte y desde el diagnóstico hasta el corte del estudio, sin embargo en ninguna de estas variables se encontraron diferencias significativas (Tabla 5).

Respecto a la clasificación socio-económica las más 40ervi tanto en los casos como en los controles fueron la clase baja y la media, observándose la primera en 31 % de los casos y 42% de los controles y la segunda en 41% de los casos y 42% de los controles, no se encontraron diferencias significativas (p=0.04).

En la comparación de los criterios de clasificación para cada una de las ERA entre los casos y los controles, no se encontraron diferencias significativas excepto en el criterio de AR referente a los cambios radiológicos el cual se presentó en 44% de los casos y 80% de los controles (p=0.007).

Antecedentes heredofamiliares

Los antecedentes de cualquier tipo de enfermedad reumática independientemente del grado de parentesco resultaron en un riesgo incrementado con una OR de 2.6 (p=0.5). El análisis de las enfermedades reumáticas en 1º y 2º grado también mostraron riesgos mayores con una OR de 2.4 y de 6.52 respectivamente; sin embargo, no se observaron diferencias significativas (p= 0.09 y 0.10). El antecedentes de AR independientemente del grado de parentesco tuvo una OR de 3

con diferencias significativas ($p= 0.04$), el antecedente de AR en primer grado mostró una OR de 2.67 con diferencias significativas ($p=0.04$). El antecedente de LEG no mostró diferencias ($p > 0.05$) (Tabla 8).

El antecedente de cualquier tipo de cáncer independientemente del grado de parentesco mostró una OR de 2.3 ($p=0.08$), el presentar antecedente de cualquier tipo de cáncer en 1° y 2° grado mostraron una OR de 2.4 y 2.2 respectivamente sin diferencias significativas ($p= 0.12$ y 0.23). Al analizar los antecedentes de neoplasias independientemente de la generación afectada el cáncer de colon mostró una OR de 4.2, pero ninguno mostró diferencias significativas ($p = 0.26$). El presentar antecedente de algún otro tipo de cáncer; como el de hígado, mama y otros, independientemente del grado de parentesco mostró una OR de 4.1 y un valor de p de 0.002. Este mismo antecedente en primer grado resultó en una OR de 4.7 ($p=0.01$) y en segundo grado mostró una OR de 2.90 ($p=0.21$) (Tabla 9).

Entre otros antecedentes heredofamiliares de otras enfermedades en primer grado y segundo grado los más frecuentes fueron los de hipertensión arterial, diabetes mellitus y cardiopatía, pero las diferencias no fueron significativas (Tabla 10).

Enfermedades exantemáticas

El antecedente de enfermedades exantemáticas como sarampión, varicela, parotiditis, faringoamigdalitis de repetición y rubéola principalmente se observó en 14.6% de los casos y 36.6% de los controles con una OR de 0.6 ($p=0.29$). En el análisis de cada una de las enfermedades exantemáticas la faringoamigdalitis de repetición indicó un factor protector con una OR de 0.19 ($p=0.01$) (Tabla 11).

Comorbilidad

Entre la enfermedades concomitantes la Hipertensión Arterial fue la más común indicando una OR de 2 pero sin diferencias significativas ($p=0.27$). La depresión siguió en frecuencia

mostrando una OR de 2.8 ($p=0.13$). Otras enfermedades como diabetes mellitus y tiroiditis de Hashimoto no mostraron diferencias significativas (Tabla 18).

Manifestaciones clínicas de inicio de la ERA

Las manifestaciones de inicio de la ERA se dividieron en 11 clases y las manifestaciones que presentaron resultados interesantes fueron los síntomas generales, mucocutáneas, hematológicas, sentidos y renales ya que varias se observaron como factores protectores (Tabla 13). Se puede observar que en el grupo de síntomas generales, formado por fatiga astenia y adinamia, como una manifestación, fiebre y pérdida de peso, presentó una OR de .49 ($p=0.11$), al analizarla de forma separada la fatiga tenía una OR de .42 ($p=0.07$) y la pérdida de peso de .28 ($p=0.06$). En la clase de manifestaciones mucocutáneas se observó una OR de 1.21 ($p=0.65$), sin embargo, el eritema y la alopecia presentaron resultados interesantes, el eritema resultó en una OR de 1.88 pero sin diferencias significativas ($p=0.21$) y la alopecia una OR de .12 con diferencias significativas ($p=0.03$). El presentar manifestaciones de tipo hematológicas resultó en una OR de .40 ($p=0.05$) y el análisis de cada una de las manifestaciones que formaban a las manifestaciones hematológicas presentaron riesgos menores de 1 pero sin diferencias significativas. Las manifestaciones clínicas de los sentidos mostraron una OR de .31 (42eumática42erostomia y queratoconjuntivitis sicca formaron esta clase de manifestaciones, la primera con una OR de .26 y la segunda de .22 ($p=0.02$ y 0.08 respectivamente).

Actividad clínica de la ERA

La proporción de tiempo en actividad clínica durante el curso total de la ERA en los casos fue de 0.15 ± 0.20 y de 0.20 ± 0.20 en los controles [OR (IC 95%) = 0.06 (0.012-1.8); $p=0.07$], cabe agregar que estas cifras indican fracciones de año. En estos sujetos se presentaron hasta 14 periodos de actividad y la comparación por cada periodo demostró que 62.5% de los casos y

81.25% de los controles presentaron un solo periodo de actividad de la ERA con diferencias significativas ($p=0.04$) (Tabla 14).

Tratamiento de ERA

Los tratamientos utilizados en el total de casos y controles principalmente fueron cloroquina, prednisona y metotrexate, los demás se emplearon en forma variable pero esto se debió quizá a los tipos de enfermedades estudiadas. La cloroquina se empleó en 56% de los casos y 77% de los controles mostrando un factor protector con una OR de .39 con diferencias significativas ($p=0.04$). La prednisona se empleó en 56% de los casos y 45% de los controles y el metotrexate en 44% de los casos y 48% de los controles con OR de 1.55 y .83 respectivamente y sin diferencias significativas ($p=0.31$ y 0.66 respectivamente) (Tabla 15). El análisis de los tratamientos empleados por enfermedad reumática mostró diferencias en LEG respecto a la cloroquina, utilizada en 37% de los casos y en 93% de los controles ($p=0.003$), la ciclofosfamida se empleó en 25% de los casos y 0.0% de los controles ($p= 0.04$). No se encontraron diferencias significativas entre casos y controles en los tratamientos empleados en AR, ED, DM/PM y SSp.

La proporción de los tiempos bajo tratamiento de cada medicamento, empleado durante el curso total de la ERA también fueron comparados, sin embargo ninguno demostró diferencias significativas (Tabla 16). También se investigó información sobre hidroxiclороquina, metilprednisolona, ciclosporina, clorambucil y radioterapia, sin embargo, éstas no se encontraron en ambos grupos.

Frecuencias alélicas (fa)

Los cálculos de las *fa* demostraron que los alelos más frecuentes en el total de enfermedades reumáticas fueron el DR4 con una *fa* en los casos de 40.6% y en los controles de 50.0% con una OR de .67 ($p=0.38$). El DR3 presentó una *fa* de 37.5% en los casos y de 26.5% en los controles mostrando un riesgo incrementado con una OR de 1.67 ($p=0.27$) y el DR2 con una *fa*

de 28.1% y 17.1% en casos y controles respectivamente, también con un riesgo mayor con una OR de 1.88 ($p=0.21$). Los menos frecuentes fueron el DR7 y DR10, ninguna de las frecuencias alélicas mostraron diferencias significativas (Tabla 17).

En AR el DR4 fue el más común, con una *fa* de 50.0% en ambos grupos ($p=1.00$). En seguida se presentó el DR3 con una *fa* de 27.7% en los casos y 19.4% en los controles (OR 1.59; $p=0.50$). El DR2 tiene una *fa* en los casos de 27.7% y en los controles de 11.1% (OR 3.07; $p=0.14$) (Tabla 18). En LEG el alelo más frecuente fue el DR3 presentándose en 62.5% de los casos y 31.2% de los controles (OR 3.6; ($p=0.20$). El DR4 se observó con una frecuencia mayor en el grupo control en comparación con los casos, *fa* de 50.0% y 25.0% respectivamente (OR .33; $p>0.05$) (Tabla 25). Las *fa* de ED, DM/PM y SSp no mostraron diferencias significativas

Frecuencias genotípicas (fg)

De acuerdo al cálculo de las *fg* en todos los casos y sus respectivos controles el más frecuente es el DR4 presentándose en 0.281 y 0.335 respectivamente con una OR de .77 ($p=0.44$). En seguida se observó el DR3, mostrando un riesgo incrementado con una *fg* de 0.250 en los casos y de 0.132 en los controles con una OR de 2.17 ($p=0.04$). El DR2 siguió en frecuencia observándose en los casos una *fg* de 0.156 y en los controles 0.093, demostrando la existencia de un mayor riesgo con una OR de 1.79 ($p=0.19$). El resto presentaron frecuencias variables y en ninguno se observaron diferencias significativas (Tabla 19).

En AR el DR4 se presentó con frecuencias similares en ambos grupos, 0.389 y 0.375 lo cual indicó una OR de 1.06 ($p=0.88$). El DR3 mostró una *fg* de 0.194 en los casos y en los controles de 0.097 resultando en una OR de 2.24 ($p=0.15$). El DR2 se observó con una *fg* de 0.138 en los casos y de 0.069 en los controles indicando una OR de 2.16 ($p=0.24$). En LEG el DR3 se observó con una *fg* de 0.437 en los casos y de 0.156 en los controles la OR es 4.2 ($p=0.03$). En el DR4 la *fg* fue de 0.125 contra 0.312 de los controles resultando en una OR de .31, sin embargo las diferencias no fueron significativas ($p=0.28$). En ED el DR2 se presentó con una *fg* de 0.750 en los casos y en los controles este no fue observado lo cual indicó una OR de 3.02 con diferencias

significativas ($p=0.02$). En DM/PM los genotipos observados en los casos fueron DR1 y DR7 y en los controles DR2, DR6 y DR8, sin embargo en ninguno tenía diferencias significativas ($p=0.33$ cada uno) (Tabla 27). En SSp el DR3 tuvo una *fg* de 0.333 en los casos y de 0.166 en los controles con una OR de 2.5 ($p=0.56$). En el resto no se mostró diferencias significativas (Tabla 20).

Frecuencia de homocigotos

En el total de la muestra la frecuencia de homocigotos para DR3 fue de 12.5% en los casos y en los controles estos no se observaron, las diferencias fueron significativas ($p=0.01$). Se presentaron otros homocigotos en los casos como para DR2 y DR4, sin embargo las diferencias no fueron significativas ($p=0.45$ y 0.66 respectivamente).

En AR los homocigotos más frecuentes fueron para DR3 y DR4 con 11 y 28% respectivamente contra 0.0 y 25% de los controles respectivamente, sin embargo las diferencias no fueron significativas. En LEG los homocigotos para DR3 también fueron los más frecuentes en los casos observándose en 25% y 0% en los controles ($p=0.08$). En ED, DM/PM y SSp no se observaron homocigotos en los controles excepto un homocigoto para DR2 en ED, en ningún caso las diferencias fueron significativas.

Análisis multivariado

El análisis multivariado por regresión logística condicional para estimar la probabilidad de desarrollar neoplasia probando a los antígenos DR2 y DR3 como variables de interés primario mostraron un riesgos incrementados, los cuales se observaron desde el análisis univariado (Tabla 21).

En un primer modelo el DR2 muestra una OR de 3.9 ($p=0.59$) y el DR3 una OR de 4.4 ($p=0.52$), ajustado por antecedente heredofamiliar de AR en primer grado (OR 22.6 $p=0.004$), antecedente de cáncer en primer grado (OR 35.5, $p=0.009$), faringoamigdalitis de repetición (OR: .08, $p=0.02$), alopecia (OR: 0.1, $p=0.038$) y actividad de la ERA (OR: 0.005, $p=0.74$).

El segundo modelo fue el más parsimonioso. El riesgo incrementado para DR2 y DR3 se conservó, mostrando una OR de 5.2 y 4.9 respectivamente con diferencias significativas ($p=0.04$ y 0.046). Este modelo fue ajustado con las mismas variables excepto por el antecedente heredofamiliar de AR en primer grado, el cual se sustituyó por antecedente de AR independientemente del grado de parentesco (OR: 27.6, $p=0.004$). Las otras variables como el antecedente de cáncer en primer grado (OR 44.2, $p=0.008$), faringoamigdalitis de repetición (OR: .06, $p=0.019$), alopecia (OR: .009, $p=0.037$) y actividad de la ERA (OR: .005, $p=0.080$), conservaron los riesgos mostrados previamente.

Posteriormente se probaron DR2 y DR3 por separado como variables de interés primario. El DR2 conservó el riesgo observado en los modelos previos observándose una OR de 4.3 ($p=0.59$), ajustado por antecedente heredofamiliar de AR en primer grado (OR 28.6 $p=0.005$), antecedente de cáncer en primer grado (OR 27.8, $p=0.014$), faringoamigdalitis de repetición (OR: .05, $p=0.03$), alopecia (OR: 0.1, $p=0.038$) y manifestaciones clínicas de la ERA de tipo hematológico (OR: .14, $p=0.028$).

Tabla 5. Comparación de edades e intervalos de tiempo entre pacientes con enfermedad reumática autoinmune con cáncer y controles.

	Casos n = 32 Media±DS	Controles n = 64 Media±DS	p*
Edad	53.3±13.2	51.9±15.3	0.69
Edad al inicio de la ERA	39.4±12.9	37.3±15.8	0.43
Edad al inicio de la neoplasia	47.8±12.9		
Inicio ERA – inicio neoplasia ^a	8.4±7.1		
Diagnóstico ERA – Diagnóstico neoplasia ^a	4.4±5.3		

*U de Mann-Whitney

ERA: Enfermedad reumática autoinmune

a: intervalos de tiempo en años

Tabla 6. Distribución por enfermedad reumática en casos y controles.

ERA	Casos				Controles n (%)
	Tumor sólido n (%)	Linfoma n (%)	Leucemia n (%)	Total n (%)	
AR	17 (53.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	18 (56.2)	36 (56.3)
LEG	7 (21.9)	1 (3.1)	0 (0.0)	8 (25.0)	16 (25.0)
SSp	1 (3.1)	2 (6.2)	0 (0.0)	3 (9.4)	6 (9.4)
ED	2 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.2)	4 (6.3)
DM/PM	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (3.1)
Total	28 (87.5)	3 (9.4)	1 (3.1)	32 (100.0)	64 (100.0)

AR: Artritis reumatoide

LEG: Lupus eritematoso generalizado

SSp: Síndrome de Sjögren primario

ED: Esclerodermia

DM/PM: Dermatopolimiositis/Polimiositis

p = 1.00

Tabla 7. Clasificación de los tumores de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades en los casos.

Neoplasia	AR	LEG	ED	DM/PM	SSp	Casos n (%)
Tumor maligno del cuello del útero	3	2	1			6 (18.7)
Tumor maligno de la glándula tiroides	4				1	5 (15.6)
Tumor maligno de la piel ^a	1	2		1		4 (12.5)
Tumor maligno del estómago ^a	2	1				3 (9.4)
Tumor maligno los bronquios y del pulmón ^a	1	1				2 (6.2)
Tumor maligno de la mama ^a	1		1			2 (5.2)
Tumor maligno de glándulas salivales mayores					1	1 (3.1)
Carcinoma de vías biliares intrahepáticas		1				1 (3.1)
Tumor maligno de la laringe	1					1 (3.1)
Tumor maligno del endometrio	1					1 (3.1)
Tumor maligno de la próstata	1					1 (3.1)
Tumor maligno de la órbita	1					1 (3.1)
Tumor maligno del cerebelo	1					1 (3.1)
Enfermedad de Hodgkin		1				1 (3.1)
Linfoma no Hodgkin difuso					1	1 (3.1)
Leucemia linfoide	1					1 (3.1)
Total						32 (100.0)

a = Sitio o parte no especificada

b = Identificado por tomografía axial computarizada, debido a la localización no era posible realizar estudio de biopsia

Tabla 8. Antecedentes heredofamiliares de enfermedades reumáticas en casos y controles.

Antecedente	Casos n = 32		Controles n = 64		OR, IC (95%)	p
	n	%	n	%		
• <i>Independientemente del grado de parentesco</i>						
Enfermedades reumáticas ^a	11	34.4	10	15.6	2.6 (0.98 – 6.86)	0.5
Artritis reumatoide	9	28.1	6	9.4	3.0 (1.06 – 8.42)	0.04
L. eritematoso generalizado	2	6.2	3	4.7	1.3 (0.26 – 7.21)	1.00*
Otra ^b	3	9.4	1	1.6	6.0 (0.6 – 57.7)	0.12*
• <i>1^{er} grado</i>						
Enfermedades reumáticas ^a	9	28.1	9	14.1	2.4 (0.86 – 6.65)	0.09
Artritis reumatoide	8	25.0	6	9.4	2.7 (0.9 – 7.7)	0.04
Lupus eritematoso sistémico	0	0.0	3	4.7		0.55*
Otra ^b	3	9.4	0	0.0		0.03*
• <i>2^o grado</i>						
Enfermedades reumáticas ^a	3	9.4	1	1.6	6.52 (0.88)	0.10*
Artritis reumatoide	2	6.3	0	0.0		0.10*
Lupus eritematoso	2	6.3	0	0.0		0.10*
Otra ^b	0	0.0	1	1.6		1.00*

OR (IC 95%): Razón de monios e intervalo de confianza de 95%

*Prueba exacta de Fisher

a: independientemente del tipo

b: OAD y Gota

Tabla 9. Antecedentes heredofamiliares de cáncer en casos y controles

Antecedente	Casos n = 32		Controles n = 64		OR, IC (95%)	p
	n	%	n	%		
• <i>Independientemente del grado</i>						
Cáncer ^a	12	37.5	13	20.3	2.3 (0.9 – 5.9)	0.08
Cáncer pulmonar	2	6.2	3	4.7	1.3 (0.26 – 7.21)	1.00*
Cáncer de colon	2	6.2	1	1.6	4.2 (.5)	0.26*
Cáncer cervicouterino	0	0.0	3	4.7		0.55*
Otro cáncer ^b	11	34.4	6	9.4	4.1 (1.4 – 11.9)	0.002
• <i>1º grado</i>						
Cáncer ^a	8	25.0	8	12.5	2.4 (0.8 - 7.7)	0.12
Cáncer de próstata	1	3.1	0	0.0		0.33*
Cáncer de colon	1	3.1	0	0.0		0.33*
Cáncer pulmonar	0	0.0	3	4.7		0.55*
Cáncer cervicouterino	0	0.0	2	3.1		0.55*
Otro cáncer ^c	7	21.9	3	4.7	4.7 (1.2 – 18.04)	0.01*
• <i>2º grado</i>						
Cáncer ^a	5	15.6	5	7.8	2.2 (0.62 – 7.70)	0.23
Cáncer pulmonar	2	6.3	0	0.0		0.10*
Cáncer de colon	1	3.1	1	1.6	2.0 (0.1 – 31.9)	1.00*
Cáncer gástrico	1	3.1	0	0.0		1.00*
Cáncer cervicouterino	0	0.0	1	1.6		1.00*
Otro cáncer ^d	4	12.5	3	4.7	2.90 (.67 – 12.41)	0.21*

OR (IC 95%): Razón de monios e intervalo de confianza de 95%

*Prueba exacta de Fisher

a: independientemente del tipo

b: Casos: Abdominal, Cuello, Hígado, Mama, Próstata, Piel. Controles: Cerebro, Hígado, Renal y mama.

c: Casos: Abdominal no especificado, Cuello no especificado, Hígado, Mama, Próstata y uno no especificado. Controles: Cerebro no especificado, Hígado Y Renal.

d: Casos: Hígado, Mama y Piel. Controles: Hígado y Mama

Tabla 10. Antecedentes heredofamiliares en casos y controles.

Antecedente	Casos n = 32		Controles n = 64		OR, IC (95%)	p
	n	%	n	%		
• 1^{er} grado						
Hipertensión arterial	9	28.1	15	23.4	1.3 (.49 – 3.5)	0.61
Cardiopatía	7	21.9	11	17.2	1.4 (.45 – 4.4)	0.57
Diabetes mellitus	5	15.6	17	26.6	0.5 (.16 – 1.49)	0.22
Malformaciones congénitas	0	0.0	1	1.6		1.00*
Otro antecedente ^a	1	3.1	4	6.3	.48 (0 – 3.41)	0.66*
• 2^o grado						
Diabetes mellitus	8	25.0	12	18.8	1.44 (.53 – 4.0)	0.47
Cardiopatía	4	12.5	8	12.5	1 (.3 – 3.3)	1.00*
Hipertensión arterial	1	3.1	5	7.8	.4 (0.05 – 3.4)	0.66*
Retraso mental	0	0.0	1	1.6		1.00*
Otro antecedente ^b	1	3.1	0	0.0		0.33*

OR (IC 95%): Razón de monios e intervalo de confianza de 95%

*Prueba exacta de Fisher

a: Casos: Bocio. Controles: Miastenia gravis, Púrpura trombocitopénica, Obesidad y Parkinson

b: Bocio

Tabla 11. Distribución de las enfermedades exantemáticas en casos y controles.

Enfermedad exantemática	Casos n = 32		Controles n = 64		OR, IC (95%)	p
	n	%	n	%		
Exantemática	14	14.6	29	30.2	0.6 (.2 – 1.5)	0.29
Sarampión	9	28.1	16	25.0	1.2 (.4 – 3.4)	0.72
Varicela	8	25.0	15	23.4	1.1 (.4 – 3.2)	0.86
Parotiditis	3	9.4	5	7.8	1.3 (.2 – 6.9)	0.8*
Faringoamigdalitis de repetición	2	6.2	18	26.1	.19 (.04 - .8)	0.03*
Rubeola	1	3.1	0	0.0		0.33*
Otra exantemática ^a	2	6.3	3	4.7	1.35 (.25 – 3.95)	1.00*

OR (IC 95%): Razón de monios e intervalo de confianza de 95%

*Prueba exacta de Fisher

a: Casos: tosferina y una no especificada

Controles: tosferina

Tabla 12. Comorbilidad de casos y controles.

Enfermedad concomitante	Casos n = 32		Controles n = 64		OR, IC (95%)	p
	n	%	n	%		
Hipertensión arterial	5	15.6	5	7.8	2 (.6 – 6.9)	0.27*
Depresión	5	15.6	4	6.2	2.8 (.7 – 10.4)	0.13
Diabetes mellitus	3	9.4	6	9.4	1 (.2 – 4.8)	1.00*
Tiroiditis de Hashimoto	2	6.3	0	0.0		0.10*
Hipotiroidismo	2	6.2	2	3.1	0.1 (.35 – 12.3)	0.47
Obesidad	0	0.0	5	7.8		0.16*
Otra^a	8	25.0	13	20.3	1.3 (.48 - 3.51)	0.60

OR (IC 95%): Razón de monios e intervalo de confianza de 95%

*Prueba exacta de Fisher

a: Casos: Bocio, Enfermedad ácido-péptica, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Hiperparatiroidismo, Infertilidad, Insuficiencia vascular periférica, Enfermedad de Graves.

Controles: Bocio, Mastopatía fibroquística, Hipercolesterolemia, Hipertiroidismo, Miomatosis, Neutropenia autoinmune, Púrpura trombocitopénica, Síndrome nefrótico, Insuficiencia arteria cerebral media, Tuberculosis vertebral, Trombocitopenia autoinmune, Enfermedad ácido-péptica.

Tabla 13. Manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad reumática autoinmune en casos y controles *

Manifestaciones clínicas	Casos n = 32		Controles n = 64		OR, IC (95%)	p
	n	%	n	%		
1. Articulares	27	84.4	59	92.2	.45 (.12 – 1.61)	0.29**
• Artralgias	26	81.2	58	90.6	.55 (.22 – 1.36)	0.20**
• Artritis	20	62.5	48	75.0	.44 (.13 – 1.45)	0.20
2. Síntomas Generales	14	43.8	39	60.9	.49 (.21 – 1.16)	0.11
• Fatiga astenia adinamia	8	25.0	28	43.8	.42 (.17 – 1.08)	0.07
• Fiebre	8	25.0	16	25.0	1 (.38 – 2.62)	1.00
• Pérdida de peso	3	9.4	17	26.6	.28 (.08 – 1.00)	0.06**
3. Mucocutáneas	14	43.8	25	39.1	1.21 (.51 – 2.84)	0.65
• Eritema	9	28.1	11	17.2	1.88 (.70 – 5.07)	0.21
• Fotosensibilidad	6	18.7	8	12.5	1.61 (.52 – 4.95)	0.43
• Úlceras orales	5	15.6	11	17.2	.89 (.29 – 2.73)	1.00**
• Alopecia	1	3.1	13	20.3	.12 (0 – .80)	0.03**
• Vasculitis cutánea	0	0.0	1	1.6	0	1.00**
• Petequias	0	0.0	1	1.6	0	1.00**
4. Hematológicas	8	25.0	29	45.3	.40 (.16 – 1.01)	0.05
• Anemia	5	15.6	17	26.6	.51 (.17 – 1.49)	0.22
• Linfopenia	2	6.3	8	12.5	.47 (0 – 2.61)	0.48**
• Leucopenia	1	3.1	5	7.8	.38 (0 – 2.61)	0.66**
• Linfadenopatía	1	3.1	3	4.7	.65 (0 – 4.84)	1.00**
• Trombocitopenia	0	0.0	6	9.4	0 (0 – 1.21)	0.17**

* El inicio de la Enfermedad Reumática Autoinmune se consideró de acuerdo a la primer manifestación atribuible a la enfermedad

OR (IC 95%): Razón de monios e intervalo de confianza de 95%

**Prueba exacta de Fisher

Tabla 13. Manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad reumática autoinmune en casos y controles * (continuación)

Manifestaciones clínicas	Casos n = 32		Controles n = 64		OR, IC (95%)	p
	n	%	n	%		
5. Cardiopulmonares	4	12.5	11	17.2	.68 (.21 – 2.25)	0.76**
• Hipertensión arterial sistémica	2	6.3	4	6.3	1 (0 – 4.99)	1.00**
• Pleuritis	1	3.1	5	7.8	.38 (0 – 2.61)	0.66**
• Pericarditis	0	0.0	2	3.1	0 (0 – 3.87)	0.55**
6. Sentidos	4	12.5	20	31.3	.31 (.10 - .97)	0.05**
• Xerostomia	3	9.4	20	31.3	.26 (0 – 1.12)	0.02**
• Queratoconjuntivitis sicca	2	6.3	13	20.3	.22 (.06 - .79)	0.08**
7. Vasculares	3	9.4	10	15.6	.55 (.15 – 2.05)	0.53**
• Raynaud	2	6.3	9	14.1	.40 (0 – 1.80)	0.32**
• Abortos	1	3.1	1	1.6	2.03	1.00**
• Ulceras en piernas	0	0.0	1	1.6	0	1.00**
• Isquemia cerebral transitoria	0	0.0	1	1.6	0	1.00**
8. Gastrointestinales	2	6.3	3	4.7	1.35 (.25 – 7.21)	1.00**
• Alteraciones esofágicas	2	6.3	3	4.7	1.35 (.25 – 7.21)	1.00**
9. Renales	2	6.3	14	21.9	.23 (0 – 1.01)	0.08**
• Proteinuria	2	6.3	10	15.6	.36 (0 – 1.57)	0.32**
• Síndrome nefrótico	1	3.1	1	1.6	2.03 (0)	1.00**
• Insuficiencia renal crónica	1	3.1	0	0.0	0	0.33**
• Eritrocituria	0	0.0	4	6.3	0 (0 – 1.88)	0.29**
10. Musculares	1	3.1	2	3.1	1 (0 – 8.00)	1.00**
• Miositis	1	3.2	2	3.2	1 (0 – 8.00)	1.00**
11. Neurológicas	0	0.0	1	1.6	0	1.00**
• Convulsiones	0	0.0	1	1.6	0	1.00**

* El inicio de la Enfermedad Reumática Autoinmune se consideró de acuerdo a la primer manifestación atribuible a la enfermedad

OR (IC 95%): Razón de monios e intervalo de confianza de 95%

**Prueba exacta de Fisher

Tabla 14. Periodos en actividad de la enfermedad reumática autoinmune en casos y controles

Actividad	Casos n = 32		Controles n = 64		OR (IC 95%)	p
	n	%	n	%		
1. Periodo	20	62.50	52	81.25	0.38 (0.15 – 0.98)	0.04
2. Periodos	14	56.25	40	62.50	0.47 (0.19 – 1.09)	0.08
3. Periodos	10	31.25	33	51.56	0.42 (0.18 – 1.03)	0.05
4. Periodos	9	28.12	17	26.56	1.08 (0.42 – 2.75)	0.87
5. Periodos	5	12.62	12	18.75	0.80 (0.27 – 2.43)	0.70
6. Periodos	3	9.38	8	12.50	0.72 (0.19 – 2.74)	0.65
7. Periodos	1	3.12	5	7.81	0.38 (0.00 – 2.61)	0.37
8. Periodos	1	3.12	3	4.69	0.65 (0.00 – 4.84)	0.71
9. Periodos	0	0.0	2	3.12	0.00 (0.00 – 3.87)	0.31
10. Periodos	0	0.0	2	3.12	0.00 (0.00 – 3.87)	0.31
11. Periodos	0	0.0	1	1.56	0	0.47
12. Periodos	0	0.0	1	1.56	0	0.47
13. Periodos	0	0.0	1	1.56	0	0.47
14. Periodos	0	0.0	1	1.56	0	0.47
Proporción total	20	62.50	52	81.25	0.38 (0.15 – 0.98)	0.04

OR (IC 95%): Razón de momios e intervalos de confianza de 95%

Tabla 15. Tratamiento empleado en casos y controles ^a.

Tratamiento	Casos n = 32		Controles n = 64		OR (IC 95%)	p
	n	%	n	%		
Cloroquina	18	56.25	49	76.56	0.39 (0.16 – 0.93)	0.04
Prednisona	18	56.25	29	45.31	1.55 (0.66 – 3.61)	0.31
Metotrexate	14	43.75	31	48.44	0.83 (0.35 – 1.93)	0.66
Azatioprina	7	21.89	11	17.19	1.35 (0.48 – 3.80)	0.58
Azulfidina	4	12.50	9	14.06	0.87 (0.26 – 2.94)	0.83
D- penicilamina	4	12.5	18	28.12	0.36 (0.11 – 1.14)	0.08
Ciclofosfamida	2	6.25	2	3.25	2.07 (0.34 – 12.31)	0.47
Colchicina	2	6.25	0	0.0	--	0.04
Ciclofosfamida bolos	1	3.12	0	0.0	--	0.15
6-mercaptopurina	1	3.12	3	4.69	0.65 (0.00 – 4.84)	0.71
Sales de oro	0	0.0	2	3.12	0 (0.00 – 3.87)	0.31

a: número de pacientes bajo tratamiento con el medicamento indicado.
OR (IC 95%): Razón de momios e intervalo de confianza de 95%

Tabla 16. Proporción de tiempo bajo tratamiento en casos y controles ^a.

Tratamiento	Casos (n=32) Media±DS	Controles (n=64) Media±DS	OR (IC 95%)	p
Cloroquina	0.36±0.44	0.37±0.36	0.89 (0.28 – 2.77)	.84
Prednisona	0.49±0.71	0.30±0.71	1.44 (0.77 – 2.69)	.25
Azatioprina	0.09±0.20	0.03±0.10	12.97 (0.74 – 225.9)	0.07
Ciclofosfamida	0.03±0.12	0.0005±0.003	1.77e+07 (1.64e-10 – 1.91e+24)	1.00
Ciclofosfamida bolos	0.02±0.10	0.00±		1.00
Metotrexate	0.30±0.41	0.39±0.58	0.56 (0.18 – 1.77)	.32
Azulfidina	0.03±0.08	0.03±0.08	0.88 (0.004 – 193.5)	.96
Sales de oro	0.00	0.007±0.05		1.00
D- penicilamina	0.07±0.23	0.14±0.28	0.16 (.012 – 2.32)	.18
6-mercaptopurina	0.0006±0.003	0.004±0.02	2.51e-10 (2.33e-38 – 2.70e+18)	.50
Colchicina	0.04±0.19	0.00		1.00

a: Se calculó la suma de periodos bajo los cuales el paciente recibió medicación antireumática (exceptuando antiinflamatorios no esteroideos). La suma de dichos periodos dividida entre el tiempo de evolución de la ERA (ingreso hasta el corte) indicó el índice de tratamiento por medicamento.

* U de Mann-Whitney

Tabla 17. Frecuencias alélicas de HLA-DR en casos y controles

HLA DR	Casos n = 32 n (fa)	Controles n = 64 n (fa)	OR (IC 95%)	p
DR1	3 (9.3)	10 (15.6)	0.57 (0.15 – 2.19)	0.53*
DR2	9 (28.1)	11 (17.1)	1.68 (0.68 – 4.18)	0.21
DR3	12 (37.5)	17 (26.5)	1.62 (0.67 – 3.96)	0.27
DR4	13 (40.6)	32 (50.0)	0.67 (0.27 – 1.63)	0.38
DR5	4 (12.5)	9 (14.0)	0.88 (0.25 – 2.99)	1.00*
DR6	5 (15.6)	12 (18.7)	0.79 (0.24 – 2.56)	0.70
DR7	1 (3.1)	5 (7.9)	0.40 (0.05 – 3.42)	0.66*
DR8	5 (15.6)	12 (18.7)	0.82 (0.28 – 2.41)	0.70
DR9	2 (6.2)	0 (0.0)		0.10*
DR10	0 (0.0)	1 (1.5)		1.00*

OR (IC 95%): Razón de momios e intervalos de confianza del 95%

Tabla 18. Frecuencias alélicas por enfermedad reumática autoinmune.

HLA	AR			LEG			ED			DM/PM			SSp		
	Casos n = 18 n (fa)	Controles n = 36 n (fa)	P	Casos n = 8 n (fa)	Controles n = 16 n (fa)	p	Casos n = 2 n (fa)	Controles n = 4 n (fa)	p	Casos n = 1 n (fa)	Controles n = 2 n (fa)	p	Casos n = 3 n (fg)	Controles n = 6 n (fg)	p
DR1	2 (11.1)	6 (16.6)	0.70	0 (0.0)	3 (18.7)	0.52	0 (0.0)	0 (0.0)		1 (100.0)	0 (0.0)	0.33	0 (0.0)	1 (16.6)	1.00
DR2	5 (27.7)	4 (11.1)	0.14	2 (25.0)	5 (31.2)	1.00	2 (100.0)	0 (0.0)	0.06	0 (0.0)	1 (50.0)	1.00	0 (0.0)	1 (16.6)	1.00
DR3	5 (27.7)	7 (19.4)	0.50	5 (62.5)	5 (31.2)	0.20	0 (0.0)	3 (75.0)	0.40	0 (0.0)	0 (0.0)		2 (66.6)	2 (33.3)	0.52
DR4	9 (50.0)	18 (50.0)	1.00	2 (25.0)	8 (50.0)	0.38	0 (0.0)	2 (50.0)	0.46	0 (0.0)	0 (0.0)		2 (66.6)	4 (66.6)	1.00
DR5	2 (11.1)	4 (11.1)	1.00	2 (25.0)	3 (18.7)	1.00	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	2 (33.3)	0.50
DR6	2 (11.1)	7 (19.4)	0.70	2 (25.0)	2 (12.5)	0.57	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	2 (100.0)	0.33	1 (33.3)	1 (16.6)	1.00
DR7	0 (0.0)	4 (11.1)	0.28	0 (0.0)	1 (6.2)	1.00	0 (0.0)	0 (0.0)		1 (100.0)	0 (0.0)	0.33	0 (0.0)	0 (0.0)	
DR8	3 (16.6)	6 (16.6)	1.00	1 (12.5)	2 (12.5)	1.00	0 (0.0)	2 (50.0)	0.46	0 (0.0)	1 (50.0)	1.00	1 (33.3)	1 (16.6)	1.00
DR9	1 (5.5)	0 (0.0)	0.33	0 (0.0)	0 (0.0)		1 (50.0)	0 (0.0)	0.33	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
DR10	0 (0.)	1 (2.7)	1.00	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	

Tabla 19. Frecuencias genotípicas de HLA-DR en casos y controles.

HLA DR	Casos n = 64 n (fg)	Controles n = 128 n (fg)	OR (IC 95%)	p
DR1	3 (0.046)	11 (0.085)	0.52 (0.15 – 1.82)	0.39*
DR2	10 (0.156)	12 (0.093)	1.79 (0.74 – 4.32)	0.19
DR3	16 (0.250)	17 (0.132)	2.17 (1.03 – 4.62)	0.04
DR4	18 (0.281)	43 (0.335)	0.77 (0.40 – 1.48)	0.44
DR5	4 (0.062)	10 (0.078)	0.78 (0.25 – 2.48)	0.77*
DR6	5 (0.078)	14 (0.109)	0.69 (0.25 – 1.94)	0.49
DR7	1 (0.015)	5 (0.039)	0.39 (0.00 – 2.59)	0.66*
DR8	5 (0.078)	15 (0.117)	0.63 (0.23 – 1.78)	0.40
DR9	2 (0.032)	0 (0.000)	1.05	0.11*
DR10	0 (0.000)	1 (0.007)	0	1.00*

Fg: frecuencia génica

OR (IC 95%): Razón de momios e intervalo de confianza de 95%

*Prueba exacta de Fisher

Tabla 20. Frecuencias genotípicas por enfermedad reumática autoinmune.

HLA	AR			LEG			ED			DM/PM			SSp		
	Casos n = 36 n (fg)	Controles n = 72 n (fg)	p	Casos n = 16 n (fa)	Controles n = 32 n (fa)	p	Casos n = 4 n (fa)	Controles n = 8 n (fa)	p	Casos n = 2 n (fa)	Controles n = 4 n (fa)	p	Casos n = 6 n (fg)	Controles n = 12 n (fg)	p
DR1	2 (0.055)	7 (0.097)	0.71*	0 (0.00)	3 (0.094)	0.54*	0	0	--	1 (0.500)	0 (0.00)	0.33*	0	1 (0.083)	1.00*
DR2	5 (0.138)	5 (0.069)	0.24	2 (0.125)	5 (0.156)	1.00*	3 (0.750)	0 (0.00)	0.02*	0 (0.00)	1 (0.250)	1.00*	0	1 (0.083)	1.00*
DR3	7 (0.194)	7 (0.097)	0.15	7 (0.437)	5 (0.156)	0.03	0 (0.00)	3 (0.375)	0.49*	0	--	--	2 (0.333)	2 (0.166)	0.56*
DR4	14 (0.389)	27 (0.375)	0.88	2 (0.125)	10 (0.312)	0.28*	0 (0.00)	2 (0.250)	0.51*	0	--	--	2 (0.333)	4 (0.333)	1.00*
DR5	2 (0.055)	5 (0.069)	1.00*	2 (0.125)	3 (0.093)	1.00*	0	0	--	0	--	--	0	2 (0.166)	0.52*
DR6	2 (0.056)	8 (0.111)	0.49*	2 (0.125)	3 (0.093)	1.00*	0	0	--	0 (0.00)	2 (0.500)	0.46*	1 (0.166)	1 (0.083)	1.00*
DR7	0 (0.0)	4 (0.056)	0.29*	0 (0.00)	1 (0.031)	1.00*	0	0	--	1 (0.500)	0 (0.00)	0.33*	0	0	--
DR8	3 (0.083)	8 (0.111)	0.74*	1 (0.062)	2 (0.062)	1.00*	0 (0.00)	3 (0.375)	0.49*	0 (0.00)	1 (0.250)	1.00*	1 (0.166)	1 (0.083)	1.00*
DR9	1 (0.027)	0 (0.0)	0.33*	0 (0.00)	0	--	1 (0.250)	0 (0.00)	0.33*	0	--	--	0	0	--
DR10	0 (0.0)	1 (0.013)	1.00*	0 (0.00)	0	--	0	0	--	0	--	--	0	0	--

Tabla 21. Análisis multivariado en casos y controles

Variable	Modelo 1		Modelo2		Modelo3	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
DR2	3.9 (.95 – 15.0)	0.059	5.2 (1.08 – 25.34)	0.040	4.3 (-95 – 19.8)	0.059
DR3	4.4 (.9 – 19.5)	0.052	4.9 (1.02 – 24.13)	0.046		
AHF de AR ^a			27.6 (2.9 – 256.8)	0.004		
AHF de AR 1º grado	22.6 (2.6 – 191.2)	0.004			28.6 (2.6 – 310.7)	0.005
AHF cáncer 1º grado ^b	35.5 (2.4 – 552.6)	0.009	44.2 (2.7 – 723.6)	0.008	27.8 (1.9 – 399)	0.014
FAR	.08 (.0009 - .57)	0.020	.06 (.006 - .64)	0.019	.05 (.003 - .7)	0.030
Alopecia	.01 (.0002 - .78)	0.038	.009 (.0001 - .75)	0.037	.02 (.001 – 19.8)	0.012
Hematológicas					.14 (.02 - .8)	0.028
Actividad de la ERA	.005 (.00001 – 1.6)	0.074	.005 (.00001 – 1.8)	0.080		

OR (IC 95%): Razón de momios e intervalo de confianza de 95%

a: Independientemente de la generación afectada

b: Casos: Abdominal no especificado, Cuello no especificado, Hígado, Mama, Próstata y uno no especificado
 Controles: Cerebro no especificado, Hígado y Renal.

DISCUSIÓN

Existen diversos informes que demuestran la asociación entre las ERA y el desarrollo de una neoplasia maligna, la cual puede ser sólida o linfoproliferativa. Sin embargo, poco se ha logrado para explicar la causa de esta relación en la cual podrían estar implicados los factores genéticos. En las ERA, se ha demostrado que en los familiares de primer grado el riesgo de desarrollar cáncer está incrementado. Por ejemplo, Linet y Pottern (1992), mostraron una asociación entre la historia familiar de AR y el riesgo de desarrollar mieloma múltiple; Sakkas (1995), demostró que los familiares de primer grado de pacientes con ED tienen un riesgo de desarrollar cáncer de hasta 4 veces (OR 3.8) y los estudios de Hubbard et al. (2000) y Landgren et al. (2006) demostraron que tener historia familiar de lupus incrementa el riesgo de cáncer hasta casi tres veces (RR 2.7 y 1.7, respectivamente). Lo anterior sugiere que un factor genético común puede estar implicado en el desarrollo de la ERA y de cáncer. Sin embargo, a pesar de esos resultados y de que aun cuando varios autores proponen que la presencia de un factor genético común puede predisponer tanto al desarrollo de la ERA como a la neoplasia (Szekanecz et al. 2011; Cojocarú et al., 2008; Naschitz & Rosner, 2008; Ciolkiewicz et al., 2008), este aspecto está poco explorado.

Dado que los HLA se han asociado a las ERA pero también a neoplasias estos podrían ser un factor común entre ambas entidades. Este estudio demuestra una asociación significativa de los HLA-DR2 y DR3 con el desarrollo de neoplasia sólida o linfoproliferativa en los pacientes con ERA, incrementando el riesgo hasta 5 veces (OR 5.2 y 4.9; respectivamente). Esta asociación solo se había explorado previamente en un modelo murino que desarrolla LES en el cual se observó que algunos genes de HLA favorecen la proliferación de células B CD5+ desarrollando posteriormente leucemia linfocítica crónica, (Okada et al., 1991; Shirai et al., 1992; Hirose et al., 1997; Hamano et al., 1998). Al momento de la planeación y durante el desarrollo de este estudio no había antecedentes que exploraran en humanos la asociación entre los HLA y el desarrollo de neoplasia en la ERA. No obstante, recientemente un grupo Español investigó la contribución de las características clínicas, de los marcadores de inflamación, la terapia y los alelos de HLA-DR, con el

desarrollo de cáncer en pacientes con AR. Al igual que en nuestro estudio, los tipos de neoplasia analizados fueron variados encontrando tanto sólidas como LFP, e interesantemente, el HLA-DRB1*0404 demostró un incremento significativo de hasta tres veces para desarrollar cáncer de cualquier tipo [RR (IC 95%) 3.2 (1.00 – 10.5)] (Llorca et al., 2007). Nuestros datos coinciden con el grupo español y, sumados a los estudios en modelos murinos, sugieren fuertemente que los genes de HLA pueden predisponer al desarrollo de cáncer en la ERA.

Dada la naturaleza multifactorial de las enfermedades en estudio resultaría complicado explicar cómo un solo factor, como el HLA-DR, puede provocar el desarrollo de neoplasias sólidas o LPL en las ERA; sin embargo, esto podría deberse a tres aspectos que no incluso podrían estar interrelacionados: modificaciones epigenéticas debidas a las interacciones gen-medioambiente, desregulación de micro RNAs (miRNA) o interacciones gen-gen.

Los cambios epigenéticos se refieren a modificaciones en el ADN sin cambios en la secuencia de bases modulando la accesibilidad de los activadores o de los represores a las secuencias reguladoras del ADN y son capaces de inducir expresión o represión de genes. Esta compleja regulación lleva a la célula a mantener de forma estable y heredable diversas características independientemente de las contenidas en el material genómico y tiene un papel esencial en el desarrollo y la diferenciación celular. Las modificaciones epigenéticas incluyen la metilación del ADN y las modificaciones de histonas. La metilación induce represión génica y consiste en la adición de un grupo metilo en los residuos de citosina por las enzimas ADN metiltransferasas (DNMTs). La principal modificación de las histonas es la acetilación y la desacetilación de los residuos de lisina; la primera se lleva a cabo por la enzima histona acetiltransferasa (HAT) y promueve la expresión génica, la segunda la efectúa la histona desacetilasa (HDAC) y resulta en represión de la expresión (Huber et al., 2007; Strickland y Richardson, 2008; Hirst y Marra, 2009; Meda et al., 2011; Skinner, 2011). Los cambios epigenéticos están influenciados por factores exógenos y se ha demostrado fehacientemente que los cambios medioambientales producen modificaciones en la expresión génica; por ejemplo, en un modelo murino se demostró que la descendencia de hembras en gestación alimentadas con una dieta rica en donadores de grupo metilo expresaba un color específico de pelaje comparado con el grupo

alimentado de forma de habitual (Wolff et al., 1998). Mas interesante aun es el hecho que estas modificaciones pueden cambiar a lo largo de la vida modificando la expresión de genes y pueden ser determinantes críticos de la senescencia celular y el envejecimiento, lo cual fue demostrado por Fraga et al. (2005), quienes al analizar los cambios epigenéticos del genoma en pares de gemelos homocigotos observaron un patrón muy similar en los mas jóvenes, mientras que en los mas viejos se observaron diferencias importantes en el patrón de acetilación de histonas y de la metilación del ADN, particularmente en aquellos que no compartían los mismos estilos de vida. Por otra parte, existe evidencia que apoya a la desregulación epigenética relacionada con un incremento de la edad como una explicación potencial para el aumento en la incidencia de enfermedades autoinmunes y neoplásicas (Grolleau-Julius et al., 2010), así mismo, algunos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de cáncer como el tabaquismo (Nise et al., 2010), el alcoholismo (Zhang et al. 2010) y contaminantes ambientales se asocian con cambios en el patrón de metilación (Baccarelli et al., 2009; Tarantini et al., 2009). Respecto a los genes de los HLA los estudios en células normales y tumorales demuestran que estos genes están sujetos a una regulación epigenética. Las células tumorales escapan a la inmunidad por una represión epigenética de los genes relacionados con la inmunidad, incluyendo a los del MHC, estas células tienen una expresión baja de HLA clase I y no expresan clase II. Sin embargo, si son expuestas a interferon gama ($IFN\gamma$; una citocina inflamatoria crítica para la inmunidad relacionada a enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias) o inhibidores de la HDAC (HDACi) se induce la expresión de los HLA; particularmente HLA-DR, estimulando una respuesta inmune efectiva hacia las células tumorales (Tomasi et al., 2010). Estos defectos de la expresión de los genes HLA-DR podrían deberse a modificaciones epigenéticas en la maquinaria procesadora de antígenos (MPA) o en la regulación de los genes de HLA. Respecto al primero, en células tumorales y embrionarias se han demostrado defectos en la MPA por cambios en la metilación del ADN de los promotores o por modificaciones de las histonas; por ejemplo, se ha observado una hipermetilación de los genes de las moléculas transportadoras de péptidos hacia los HLA (TAP-1, TAP-1 y TPN) inhibiendo su expresión (Suárez-Alvarez et al., 2010). En lo referente a la regulación de los genes de HLA es importante señalar que estos son regulados a nivel transcripcional principalmente por el

transactivador clase II (CIITA) que tiene un papel preponderante en la regulación de los HLA clase II (Magner et al., 2000; Tomasi et al., 2010). Resulta particularmente interesante que en líneas celulares de neuroblastoma humano y tumorales de ratón que no responden a IFN γ al ser estimuladas con HADCi muestran un incremento en la expresión de HLA-DR, lo cual se debe a diferentes mecanismos que podrían estar relacionados, tales como: acetilación de histonas en el promotor de los genes HLA, activación de la expresión del gen CIITA por modificaciones en el patrón de metilación del promotor, acetilación de la proteína del CIITA requerida para la transactivación de HLA-DR y alteración de los niveles o el estado de activación de otros cofactores (Magner et al., 2000). Las condiciones de los pacientes con ERA podrían favorecer una desregulación epigenética de los HLA y, en conjunto con otros eventos, favorecer el desarrollo de una malignidad como lo cambios epigenéticos condicionados por el envejecimiento. La inflamación crónica en AR, LES, SSp y ED se ha relacionado principalmente al desarrollo de linfoma y cáncer de pulmón, aunque se sugiere que también puede relacionarse a varios tumores sólidos (Baeccklund et al., 2006; Smedby et al., 2006; Smitten et al., 2008; Bernatsky 2009; Kiss et al 2010). Durante un proceso inflamatorio crónico se eleva la expresión de varias citocinas inflamatorias como IL-6, IL-10 y TNF α alterando el crecimiento y supervivencia de las células y favoreciendo una proliferación celular descontrolada (Smedby et al., 2006; Smitten et al., 2008; Bernatsky 2009; Kiss et al 2010). Por otra parte, las citocinas inflamatorias pueden afectar la expresión de los genes de HLA relacionándose a la aparición de tumores sólidos o NLP (Tomasi et al., 2010; Koues et al., 2010).

Los microRNAs (miRNA) son un grupo de reguladores pos-transcripcionales con funciones en la diferenciación y desarrollo celular, tienen ~ 22 nucleótidos de RNA de largo y se han identificado aproximadamente 800 aunque se considera que puede haber más de 1500. El blanco para la mayoría de los miRNA se encuentra en las regiones 3' no traducidas (3'UTR) del RNA mensajero (RNAm) y cada miRNA puede unirse hasta a 200 RNAm, por lo que podrían regular aproximadamente de 7 a 8000 genes. Los miRNA pueden reprimir a la traducción inhibiéndola directamente o suprimiéndola por unión al RNA blanco complementario causando su degradación o por una combinación de ambos mecanismos. Por otra parte, esta regulación también está

influenciada por cambios epigenéticos ya que los miRNA podrían activar genes reprimiendo a las HDAC o inhibirlos por represión de las HAT (Johnston y Huyvagner, 2011; Yang y Wang, 2011). Los miRNA están implicados en el silenciamiento de genes relacionados a la respuesta inmune; como los del MHC, y también se relacionan importantemente con el desarrollo de cáncer a través de la represión de genes tumor supresor o activación de proto-oncogenes (Thai, 2010), de tal forma que un solo miRNA puede tener efectos dramáticos en la función celular incluyendo el desarrollo de ERA y neoplasia. Por ejemplo, el miRNA 155 tiene un papel crítico en la respuesta inmune regulando a las células B y T, en LES se ha observado una des-regulación de miRNA 155 resultando en una activación anormal de células B, el desarrollo anormal de células T inflamatorias y producción elevada de citocinas (Rodríguez et al., 1997). El mismo miRNA 155 puede tener capacidad oncogénica ya que en humanos se encuentra altamente expresado en varios tipos de linfomas y en aves una expresión elevada de este, en colaboración con c-Myc, resulta en linfoma de células B (Tam et al., 1997). Los análisis *in silico* sugieren que los genes de los HLA clase II no son blanco de miRNA; sin embargo, el CIITA tiene tres sitios potenciales en sus 3'UTR, lo que sugiere que los genes de los HLA clase II no son regulados directamente por los miRNA sino a través del CIITA. Una alteración de estos mecanismos reguladores podría alterar la expresión de los genes de los HLA clase II y se ha demostrado que la represión de CIITA es el resultado de silenciamiento epigenético por metilación y/o inhibición por miRNA. Por otra parte, se ha observado que en células tumorales que no responden a $IFN\gamma$ y en ausencia de CIITA, los HDACi incrementan la expresión genes de HLA clase II (Magner et al., 2000, Tomasi et al., 2010).

En el MHC, una región del genoma donde al menos 30% de los genes están relacionados con la respuesta inmune y muchos tienen funciones interrelacionadas, sería sorprendente que no hubiera una espistasis activa. Esta es una consideración importante al estudiar genes asociados al desarrollo de una enfermedad ya que la epistasis puede ocultar a los genes de susceptibilidad o enmascararlos por los efectos de otros genes que pueden estar o no en la misma región (Franchini et al., 2009; Carter et al., 2010; Crow, 2010). Con base en lo anterior, los genes de HLA-DR podrían estar ligados a oncogenes presentes en la misma región (6p21.3) y esto podría explicar el incremento en la probabilidad de desarrollar una transformación maligna en los pacientes con ERA;

como el inhibidor de ciclina dependiente de cinasa 1^a (CDKN1A/p21/waf1), que controla el ciclo el ciclo celular y cuyas alteraciones resultan en el desarrollo de cáncer (Wang et al., 1997; Bendjennat et al., 2003). Notablemente, en la misma región se encuentra el protooncogen PIM1, que codifica una proteína cinasa y que está relacionado al desarrollo de cáncer de próstata (Dhanasekaran et al., 2001) y también al de linfomas (Pasqualucci et al, 2001). El factor TNF α se codifica por un gen que también se localiza dentro de la región de HLA, este es una citocina producida por macrófagos que se relaciona con el desarrollo de diversos tipos de tumores (Gaducci et al., 1995) y se encuentra en desequilibrio de ligamiento con un haplotipo de que incluye al HLA-DR3 (A1/B8/DR3) (Wilson et al., 1993). Por otra parte, la epistasis podría estar dada con los genes HLA no clásicos; por ejemplo el HLA-G, que funciona como indicador de transformación celular y está relacionado a la sobrevida de los tumores (Gomes et al., 2007), este gen está altamente expresado en el carcinoma de ovario y, además, se correlaciona con un mal pronóstico (Jung et al, 2009; Menier et al., 2009). En adición a la epistasis interna del MHC, podría existir una interacción con genes fuera de esta región (no ligados) que resultaría en una susceptibilidad al desarrollo de cáncer en las ERA. Prominentemente, están las interacciones de los genes de HLA clase I con los del receptor "killer" de inmunoglobulinas (KIR) codificados en el complejo de receptores de leucocitos localizado en el cromosoma 18q13. Los KIR son expresados por las células asesinas naturales (NK) y por células T, las combinaciones de HLA clase I y variantes de KIR se han asociado con entidades tan diversas como la autoinmunidad, infecciones virales y cáncer, entre otras (Parham, 2005; Khakoo y Carrington, 2006). Otra interacción podría ser con HER-2/neu; un oncogen que se localiza en 17q12 cuya sobreexpresión se relaciona a varios tipos de tumores solidos y también linfoproliferativos afectando el crecimiento y la sobrevida del cáncer y que altera la expresión de los HLA-DR (Sotiriadou et al., 2001; Lee et al., 2005; Gutierrez y Schiff, 2011).

Debido a que los HLA se asocian de forma importante a diferentes ERA, para controlar el efecto de que algún antígeno se encontrara sobre-representado en la muestra por el tipo de enfermedades reumáticas estudiadas se decidió aparear a los controles por ERA. En el análisis no existen diferencias entre las ERA estudiadas, lo que disminuye importantemente la posibilidad de

los antígenos asociados con un riesgo incrementado deban su efecto a una asociación directa con las ERA.

Las lesiones neoplásicas asociadas a las ERA pueden evocar a los síndromes paraneoplásicos o resultar de una transformación maligna durante el curso de la ERA. Los primeros son aquellos síndromes reumáticos asociados al cáncer que ocurren a distancia del tumor primario o de la metástasis y que se caracterizan por un intervalo de tiempo corto entre la aparición de la ERA y el diagnóstico de la neoplasia que generalmente no excede de 2 años. A diferencia de estos síndromes la transformación maligna durante el curso de las ERA siempre es posterior y el intervalo de tiempo entre el inicio de la ERA y el diagnóstico de la neoplasia secundaria puede ser de hasta 20 años (Naschitz et al., 1995; Wilson et al., 1993; Ciolkiewicz et al., 2008; Naschitz & Rosner, 2008). Para controlar la presencia de síndrome paraneoplásico se incluyeron casos en los cuales el diagnóstico de la neoplasia siempre fue posterior al de la ERA. Por otra parte, los pacientes con tiempos de evolución mayores podrían tener mayor posibilidad de desarrollar alguna neoplasia en comparación con los que presentaran tiempos menores de evolución, para controlar el posible efecto de la duración de la ERA en el desarrollo de la neoplasia también se parearon a los controles de acuerdo al tiempo de evolución. En este caso no se encontraron diferencias en el tiempo de evolución en ambos grupos, por lo tanto, el tiempo de evolución en esta serie no indica un factor de predisposición para el desarrollo de neoplasia.

Existe evidencia que indica que el tratamiento empleado en la ERA puede incrementar el riesgo de desarrollar neoplasia; como ciclofosfamida, metrotexate o anti TNF, entre otros, (Kinlen et al., 1985; Bongartz et al., 2006). Sin embargo, los riesgos reportados para el desarrollo de neoplasia en varias ERA se han determinado independientemente del tratamiento empleado (Isomaki et al., 1978; Prior et al., 1984; Petterson et al., 1992; Kasan et al., 1978). En este estudio se analizó el efecto del tratamiento y en el análisis univariado no se encuentran diferencias en los tratamientos empleados, excepto con azatioprina (OR 12.9); sin embargo, en el análisis multivariado no se observan riesgos importantes con este u otros tratamientos. Cabe resaltar que ninguno de los pacientes recibió terapia con agentes biológicos, como puede observarse en el análisis descriptivo. Por lo tanto, el tratamiento es un factor que puede incrementar el riesgo de

malignidad ya existente en los pacientes con ERA, sin embargo, los riesgos descritos en este estudio no parecen estar influenciados por el tratamiento.

Se ha reportado que la presencia de antecedentes heredofamiliares de alguna ERA incrementa el riesgo de desarrollar una neoplasia. Por otra parte, los antecedentes familiares de malignidad también podrían incrementar la posibilidad de presentar cáncer (Sakkas et al., 1995; Hubbard et al., 2000; Landgren et al., 2006). En este estudio se encontraron diferencias significativas principalmente respecto a los antecedentes familiares de AR, así como en los antecedentes familiares de cáncer (ej. Hígado y mama). Sin embargo, al controlar estas variables durante el análisis no hubo modificaciones de los riesgos, por lo que es poco probable que los riesgos conferidos por los HLA-DR2 y DR3 estén influenciados por los antecedentes familiares de cáncer o ERA.

CONCLUSIONES

Los antígenos de HLA-DR2 y DR3 se asocian significativamente con el desarrollo de neoplasia en la enfermedad reumática autoinmune incrementando el riesgo hasta casi 5 veces.

La asociación es independiente de presentar antecedentes heredofamiliares de AR y cáncer, faringoamigdalitis de repetición, alopecia y actividad clínica de la ERA.

Es posible que la asociación se deba a modificaciones epigenéticas debidas a las interacciones gen-medioambiente, desregulación de micro RNAs (miRNA) o interacciones gen-gen. Sin embargo, se requieren estudios para explorar estos aspectos.

BIBLIOGRAFIA

- Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB. Malignancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 39:1050-54, 1996.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
- Arnett FC, Gourth P, Shete S, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Ann Rheum Dis*. 2010 May; 69(5): 822–827.
- Arnett FC. Genetic aspects of human lupus. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;63:4.
- Askling J, Foröd CM, Baecklund E, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1414–20.
- Avila-Portillo M, Vargas-Alarcón G, Andrade F. Linkage disequilibrium of HLA-DR3 and HLA-DR4 with HLA-B alleles in Mexican patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:497-502.
- Baccarelli A, Wright RO, Bollati V, et al. Rapid DNA methylation changes after exposure to traffic particles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179:572– 578.
- Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:692-701.
- Bateman AC; Turner SJ; Theaker JM; Howell WM. HLA-DQB1*0303 and *0301 alleles influence susceptibility to and prognosis in cutaneous malignant melanoma in the British Caucasian population. *Tissue Antigens* 1998;52:67-73.
- Bavinck JN; Bastiaens MT; Marugg ME; Beckers RC. Westendorp RG; Vermeer BJ; Claas FH Further evidence for an association of HLA-DR7 with basal cell carcinoma on the tropical island of Saba. *Arch Dermatol*. 2000;136:1019-22,
- Beatty PG, Mickelsen EM, Petersdorf EW, Choo Y, Geraghty DE. Histocompatibility 1991. *Transfusion* 1991;31: 847.
- Bendjennat, M., Boulaire, J., Jascur, T., et al. UV irradiation triggers ubiquitin-dependent degradation of p21(WAF1) to promote DNA repair. *Cell* 114: 599-610, 2003.
- Bernatsky S, Boivin J, Lawrence J, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:1481–90.
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancy in systemic lupus erythematosus: what have we learned? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:539-47.
- Bjornadal L, Lofstrom B, Yin L, et al. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2002;31:66–71.
- Blumenfeld Z, Lorber M, Yoffe N, et al. Systemic lupus erythematosus: a predisposition for uterine-cervical dysplasia. *Lupus* 1994;3:59-61.
- Bodmer JG, Marsch SGE, Albert ED, Bodmer WF, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of HLA system, 1991. *Tissue antigens* 1992;39:1-13.
- Bodmer JG, Tonks S, Oza AM, et al. HLA-DP based resistance to Hodgkin disease. *Lancet* 1989;2:1455.
- Bohan A, Petter JB. Polymyositis and dermatomyositis (First of two parts). *New Eng J Med* 1975 292:344-347.
- Bohan A, Petter JB. Polymyositis and dermatomyositis (Second of two parts). *New Eng J Med* 1975 292:403-407.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti- TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2275–85.
- Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy: a population based cohort study. *Ann Inter Med* 2001; 134: 1087-95.
- Burt RD; Vaughan TL; McKnight B; et al. Associations between human leukocyte antigen type and nasopharyngeal carcinoma in Caucasians in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:879-87,.

Canoso JJ y Cohen AS. Malignancy in a series of 70 patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1974; 17: 383-90.

Carter GW, Rush CG, Uygun F, et al. A systems-biology approach to modular genetic complexity. *Chaos*. 2010;20:026102.

Cash JM, Klippel JH. Rheumatic diseases and cancer. *Clin Exp Rheumatol* 9:109-12, 1991.

Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, et al. Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2415-24.

Cherin P, Piette JC, Herson S, et al. Dermatomyositis and ovarian cancer: a report of 7 cases and literature review. *J Rheumatol* 1993; 20:1897-9.

Chiewsilp P; Sujirachato K; Mongkolsuk T; et al. Preliminary study of HLA-ABCD antigens in CML, ANLL, thalassemia and severe aplastic anemia in Thais. *J Med Assoc Thai* 2000;83 Suppl 1:S130-6.

Ciołkiewicz M, Domysławska I, Ciołkiewicz A, et al. Coexistence of systemic sclerosis, scleroderma-like syndromes and neoplastic diseases. *Pol Arch Med Wewn*. 2008;118:119-26.

Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I. Autoimmunity and malignancy. *Mædica. A Journal of Clinical Medicine* 2008;3: 204-9.

Condeelis JS. The autoimmune diseases. *JAMA*, 268:2882-92, 1992.

Cooper SC, Bynum ML y Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: Improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun*. 2009; 33: 197–207.

Crow JF. On epistasis: why it is unimportant in polygenic directional selection. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010;365:1241-4.

Davidson A y Diamond B. Autoimmune diseases. *New Eng J Med* 2001; 345: 340-50.

Davies EJ; Steers G; Ollier WE; et al. Relative contributions of HLA-DQA and complement C4A loci in determining susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1995;34:221-5.

Dearden SP; Taylor GM; Gokhale DA; et al. Molecular analysis of HLA-DQB1 alleles in childhood common acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 1996;73:603-9.

del Rincón I, Escalante A. HLA-DRB1 alleles associated with susceptibility or resistance to rheumatoid arthritis, articular deformities, and disability in Mexican Americans. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1329-38.

Dhanasekaran, S. M., Barrette, T. R., Ghosh, D., et al. Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer. *Nature* 2001;412: 822-826.

Dieckmann KP; Klan R; Bunte S. HLA antigens, Lewis antigens, and blood groups in patients with testicular germ-cell tumors. *Oncology* 1993;50:252-8.

Dorak MT; Chalmers EA; Gaffney D; et al. Human major histocompatibility complex contains several leukemia susceptibility genes. *Leuk Lymphoma* 1994;12:211-22.

Dorak MT; Lawson T; Machulla HK; et al. Unravelling an HLA-DR association in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999;94:694-700.

Dorak MT; Machulla HK; Hentschel M; et al. Influence of the major histocompatibility complex on age at onset of chronic lymphoid leukaemia. *Int J Cancer* 1996;65:134-9.

Dorak MT; Owen G; Galbraith I; et al. Nature of HLA-associated predisposition to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1995;9:875-8.

Eryigit M; Kirkali Z. HLA antigens and transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Int* 1990;45:75-7.

Fairweather D. Autoimmune diseases: Mechanisms. *En Encyclopedia of Life Sciences Vol 20*. John Wiley & Sons. 2007, pp 1 – 6.

Falkner D, Wilson J, Medsger TA, et al. HLA and clinical associations in systemic sclerosis patients with anti-Th/To antibodies. *Arthritis Rheum* 1998; 41:74-80.

Fei HM; Kang H; Scharf S; et al. Specific HLA-DQA and HLA-DRB1 alleles confer susceptibility to Sjogren's syndrome and autoantibody production. *J Clin Lab Anal* 1991;5):382-91.

Ferrera A; Olivo A; Alaez C; et al. HLA DOA1 and DOB1 loci in Honduran women with cervical dysplasia and invasive cervical carcinoma and their relationship to human papillomavirus infection. *Hum Biol* 1999;71:367-79.

Forbes AM, Woodrow JC, Verbov JL, et al. Carcinoma of breast and scleroderma: Four further cases and a literature review. *Br J Rheumatol* 1989 28:65-69.

Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102:10604–10609.

Franchini M, Mannucci PM. Multiple gene interaction and modulation of hemostatic balance. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:1455-60.

Friedman JM; Pachman LM; Maryjowski ML; et al. Immunogenetic studies of juvenile dermatomyositis. HLA antigens in patients and their families. *Tissue Antigens* 1983;21:45-9,.

Fries JT, Bloch D, Spitz P, et al. Cancer in rheumatoid arthritis: A prospective long-term study of mortality. *Am J Med* 78: 56-59, 1985.

Fye KH; Terasaki PI; Michalski JP; et al. Relationship of HLA-Dw3 and HLA-B8 to Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1978;21:337-42.

Gabriel SE y Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 229

Gaducci A, Ferdeghini M, Castellani M, et al. Serum levels of tumor necrosis factor (TNF), soluble receptors for TNF (55 and 75 kDa sTNFr) and soluble CD14 (sCD14) in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 58: 184-188, 1995.

Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology* 2006; 45; 3-5.

Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:699–703.

Ginzler EM, Antoniadis I. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus, measures of disease activity, and long term complications. *Curr Opin Rheum* 4:672-80, 1992

Gogas H, Kirkwood JM, Christine FS, et al. Correlation of Molecular Human Leukocyte Antigen Typing and Outcome in High-Risk Melanoma Patients Receiving Adjuvant Interferon 2010;116:4326-4333.

Golubovic G; Stajic M; Stolic I; et al. Histocompatibility antigens in patients with hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol* 1996;34:15-20.

Gomes AQ, Correia DV, Silva-Santos B. Non-classical major histocompatibility complex proteins as determinants of tumour immunosurveillance. *EMBO Rep*. 2007;8:1024-30.

Gottenberg JE, Busson M, Loiseau P, et al. In primary Sjögren's syndrome, HLA class II is associated exclusively with autoantibody production and spreading of the autoimmune response. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2240-5.

Granados J, Vargas-Alarcón G, Andrade F, et al. The role of HLA-DR alleles and complotypes through the ethnic barrier in systemic lupus erythematosus in Mexicans. *Lupus* 1996;5:184-189 (a).

Granados J, Yamamoto-Furusho JK, Zúñiga J, et al. Las bases genéticas de las enfermedades reumáticas. *Rev Mex Reumatol* 1996;11:72-78, (b).

Gutierrez C, Schiff R. HER2: biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:55-62.

Hakulinen T, Isomaki H, Knekt P. Rheumatoid arthritis and cancer studies based on linking nationwide registries in finland. *Am J Med* 78(supl 1^a):29-32, 1985

Hamano Y, Hirose S, Ida A, et al. Susceptibility alleles for aberrant B-1 cell proliferation involved in spontaneously occurring B-cell chronic lymphocytic leukemia in a model of New Zealand white mice. *Blood*. 1998;92:3772-9.

Helland A; Borresen AL; Kristensen G; et al. DQA1 and DQB1 genes in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: relationship to human papillomavirus infection and prognosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:479-86,

Helland A; Olsen AO; Gjoen K; et al. An increased risk of cervical intra-epithelial neoplasia grade II-III among human papillomavirus positive patients with the HLA-DQA1*0102-DQB1*0602 haplotype: a population-based case-control study of Norwegian women. *Int J Cancer* 1998;76:19-24.

Hill CL, Nguyen AM, Roder D, et al. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:728-31.

Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population based study. *Lancet* 2001; 357: 96-100.

Hirose S, Hamano Y, Shirai T Genetic factors predisposing to B-CLL and to autoimmune disease in spontaneous murine model. *Leukemia*. 1997;11 Suppl 3:267-70.

Hirst M, Marra MA. Epigenetics and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41:136-46.

Hong GH; Kim HY; Takeuchi F; et al. Association of complement C4 and HLA-DR alleles with systemic lupus erythematosus in Koreans. *J Rheumatol* 1994;21:442-7.

Hong GH; Park MH; Takeuchi F; et al. Association of specific amino acid sequence of HLA-DR with rheumatoid arthritis in Koreans and its diagnostic value. *J Rheumatol* 1996;23:1699-703.

Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:5–8.

Huber LC, Stanczyk J, Jüngel A, Gay S. Epigenetics in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3523-31.

Isomäki HA, Hakulinen T y Joutsenlahti U. Excess risk of lymphoma, leukemia y myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *J Cron Dis* 31: 691-96, 1978.

Jackow CM; McHam JB; Friss A; et al. HLA-DR5 and DQB1*03 class II alleles are associated with cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1996;107:373-6.

Jeffrey P, James F, Giles G, Donald R. The relationship of dermatomyositis and polimyositis to internal malignancy. *Arch Dermatol* 1980; 116:295-8.

Johnston M, Hutvagner G. Posttranslational modification of Argonautes and their role in small RNA-mediated gene regulation. *Silence.* 2011;2:5.

Jung YW, Kim YT, Kim SW, et al. Correlation of human leukocyte antigen-G (HLA-G) expression and disease progression in epithelial ovarian cancer. *Reprod Sci* 2009;16:1103-11.

Kachru RB; Sequeira W; Mittal KK; et al. A significant increase of HLA-DR3 and DR2 in systemic lupus erythematosus among blacks. *J Rheumatol* 1984;11:471-4.

Kang HI; Fei HM; Saito I; et al. Comparison of HLA class II genes in Caucasoid, Chinese, and Japanese patients with primary Sjogren's syndrome. *J Immunol*1993;150(8 Pt 1):3615-23.

Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Int Med* 89:888-92, 1978.

Kauppi M, Pukkala E, Isomäki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland). *Cancer Causes Control.* 1997;8:201-4.

Kerttula TO; Collin P; Polvi A; et al. Distinct immunologic features of Finnish Sjogren's syndrome patients with HLA alleles DRB1*0301, DQA1*0501, and DQB1*0201. Alterations in circulating T cell receptor gamma/delta subsets. *Arthritis Rheum* 1996;39:1733-9.

Khakoo, S.I. & Carrington, M. KIR and disease: a model system or system of models? *Immunological Reviews*, 2006; 214: 186.

Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med* 78: 44-49, 1985.

Kinlen LJ. Malignancy in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 5(Supl A):363-71, 1992.

Kirkali Z; Eryigit M. Carcinoma of the prostate and HLA antigens. *Int Urol Nephrol* 1991;23:573-6.

Kiss E, Kovacs L, Szodoray P. Malignancies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2010;9:195-9.

Koh ET, Ong B, Rtnagopal O, et al. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:857:61.

Koues OI, Mehta NT, Truax AD, et al. Roles for common MLL/COMPASS subunits and the 19S proteasome in regulating CIITA pIV and MHC class II gene expression and promoter methylation. *Epigenetics Chromatin.* 2010 ;3:5.

Laakso M, Mutru O, Isomaki HA. Cancer mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 13: 522-26, 1986.

Landgren O, Linet MS, McMaster ML, et al. Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 2006 Jun 15;118:3095–8.

Lazarus MN, Robinson D, Mak V, et al. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2006 ;45:1012-5.

Lee JE; Lowy AM; Thompson WA; et al. Association of gastric adenocarcinoma with the HLA class II gene DQB10301. *Gastroenterology* 1996;111:426-32.

Lee JE; Reveille JD; Ross MI; Platsoucas CD. HLA-DQB1*0301 association with increased cutaneous melanoma risk. *Int J Cancer* 1994;59:510-3.

Lee JW, Soung YH, Kim SY, et al. Kinase domain mutation of ERBB family genes is uncommon in acute leukemias. *Leuk Res.* 2006;30:241-2

Lee P, Alderdice C, Wilkinson S, et al. Malignancy in progressive systemic sclerosis-Association with breast carcinoma. *J Rheumatol* 1983 10:665-666.

Linet MS, Potters LM. Familial aggregation of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 1992;52 Suppl:5468-73s.

Llorca J, Lopez-Diaz MJ, Gonzalez-Juanatey C, et al. Persistent chronic inflammation contributes to the development of cancer in patients with rheumatoid arthritis from a defined population of northwestern Spain. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37:31-8.

Magner WJ, Kazim AL, Stewart C, et al. Activation of MHC class I, II, and CD40 gene expression by histone deacetylase inhibitors. *J Immunol*. 2000;165:7017-24.

Martell RW; du Toit ED; Kalla AA; Meyers OL. Association of rheumatoid arthritis with HLA in three South African populations—whites, blacks and a population of mixed ancestry. *S Afr Med J* 1989;76:189-90 .

Martin-Villa JM; Martinez-Laso J; Moreno-Pelayo MA, et al. Differential contribution of HLA-DR, DQ, and TAP2 alleles to systemic lupus erythematosus susceptibility in Spanish patients: role of TAP2*01 alleles in Ro autoantibody production. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:214-9.

Meda F, Folci M, Baccarelli A, Selmi C. The epigenetics of autoimmunity. *Cell Mol Immunol*. 2011;8:226-36.

Mellemkjaer L, Andersen V, Linet MS, et al. Non Hodgkin lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40: 761-8, 1997.

Mellous RC. Autoimmune and immunoproliferative disease of NZB/W mice and hybrids. *Int Rev Exp Pathol* 5:217-19, 1966.

Menier C, Prevot S, Carosella ED, et al. Human leukocyte antigen-G is expressed in advanced-stage ovarian carcinoma of high-grade histology. *Hum Immunol* 2009;70: 1006-9.

Moazzeni SM, Amirzargar AA, Shokri F. HLA antigens in Iranian patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Pathol Oncol Res*. 1999;5:142-5.

Moder KG, Tefferi A, Choen MD, et al. Hematologic malignancies and the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Am J Med* 99:276-81, 1995.

Moritomo H, Ueda T, Hiyama T, et al. The risk of cancer in rheumatoid patients in Japan. *Scan J Rheumatol* 24:157-9, 1995.

Morling N; Andersen V; Fugger L; et al. Immunogenetics of rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome: DNA polymorphism of HLA class II genes. *Dis Markers* 1991;9:289-96.

Naschitz JE & Rosner I. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy(excluding hypertrophic osteoarthropathy). *Current Opinion in Rheumatology* 2008, 20:100-105

Naschitz JE, Rosner I, Rosenbaum M, et al. Cancer associated rheumatic disorders: Clues to cervix neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 231-241.

Nelson JL, Dugowson CE, Koepsel, et al. Rheumatoid factor, HLA-DR, and allelic variants of DRB1 in women with recent onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 673-680.

Nepom GT, Byers P, Seyfried S, et al. HLA genes associated with rheumatoid arthritis. Identification with susceptibility alleles using specific oligonucleotide probes. *Arthritis Rheum* 1989; 32:15-21.

Nise MS, Falaturi P, Erren TC. Epigenetics: origins and implications for cancer epidemiology. *Med Hypotheses*. 2010;74:377-82.

Ogoshi K; Tajima T; Mitomi T; et al. HLA antigens are candidate markers for prediction of lymph node metastasis in gastric cancer. *Clin Exp Metastasis* 1996;14:277-81.

Okada T, Takiura F, Tokushige K, et al. Major histocompatibility complex controls clonal proliferation of CD5+ B cells in H-2-congenic New Zealand mice: a model for B cell chronic lymphocytic leukemia and autoimmune disease. *Eur J Immunol*. 1991;21:2743-8.

Olerup O, Zetterquist H. HLA-DR Typing by polymerase chain reaction amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP). *En Handbook of HLA typing techniques*, Hui KM, Bidwell JL . CRC Press Inc. 1993.

Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, et al. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2010;163:800-6.

Oza AM; Tonks S; Lim J; et al. A clinical and epidemiological study of human leukocyte antigen-DPB alleles in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1994;54:5101-5.

Parham, P. MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival. *Nature Reviews.Immunology*, 2005; 5: 201.

Pasqualucci, L., Neumeister, P., Goossens, T., et al. Hypermutation of multiple proto-oncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphomas. *Nature* 412: 341-346, 2001.

Penn DJ. Major Histocompatibility Complex. En *Encyclopedia Of Life Sciences / & 2002 Macmillan Publishers Ltd, Nature Publishing Group*. Pp. 1-7

Petterson T, Pukkala E, Tepolo L, et al. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 51:437-9, 1992

Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 257-68.

Prior P, Symmons DPM y Hawkins CF. Cancer morbidity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 43: 128-31, 1984

Prior P. Cancer and rheumatoid arthritis: Epidemiologic considerations. *Am J Med* 78:15-21, 1985.

Reveille JD; Moulds JM; Ahn C; et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: I. The effects of HLA class II, C4, and CR1 alleles, socioeconomic factors, and ethnicity at disease onset. LUMINA Study Group. *Lupus in minority populations, nature versus nurture. Arthritis Rheum* 1998;41:1161-72.

Robb SA, Fielder AH, Saunders CE et al. C4 complements allotypes in juvenil dermatomyositis. *Hum Immunol* 1988;22:31-38.

Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science* 2007; 316:608-611,.

Rompel R; Petres J; Kaupert K; et al. Human leukocyte antigens and multiple basal cell carcinomas. *Recent Results Cancer Res.* 1995; 139:297-302.

Rood MJ, van Krugten MV, Zanelli E, et al. TNF-308A and HLA-DR3 alleles contribute independently to susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:129-34.

Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, et al. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995; 76:910-14.

Rosenthal AK, McLaughlin JK, Linet MS, et al. Scleroderma and malignancy: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:531-34.

Roumm AD, Medsger TA. Cancer and systemic sclerosis: an epidemiologic study. *Arthritis Rheum* 1985; 28:1336-49.

Rudwaleit M; Tikly M; Gibson K; et al. HLA class II antigens associated with systemic lupus erythematosus in black South Africans. *Ann Rheum Dis* 1995;54:678-80,.

Ruuska P, Silvennoinen-Kassinen S, Timonen T, et al. Chronic myelocytic leukaemia: HLA association and decreased erythrocyte C3b receptor expression. *Clin Exp Immunol.* 1985 ;59:300-4.

Sakkas LI, Moore DF, Akritidis NC. Cancer in families with systemic sclerosis. *Am J Med Sci* 1995; 310:223-25.

Schiff B; Mizrahi Y; Orgad S; Yaron M; Gazit E. Association of HLA-Aw31 and HLA-DR1 with adult rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982;41:403-4.

Schlesselman JJ. *Case-control studies. Design, conduct, analysis.* Oxford University Press, New York 1982.

Sela O y Shoenfeld Y. Cancer in autoimmune diseases. *Semin Arthr Rheum* 18: 77-87, 1988.

Shirai T, Okada T, Hirose S. Genetic regulation of CD5+ B cells in autoimmune disease and in chronic lymphocytic leukemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1992;651:509-26.

Siau K, Laversuch CJ, Creamer P, et al. Malignancy in scleroderma patients from south west England: a population-based cohort study. *Rheumatol Int.* 2011;31:641-5.

Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. *New Engl J Med* 1992; 326: 363-67.

Silman AJ. Epidemiology of scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1991; 50 (suppl 4):846-53,.

Silva B; Vargas-Alarcon G; Zuniga-Ramos J, et al. Genetic features of Mexican women predisposing to 79érviX of the uterine 79érviX. *Hum Pathol* 1999;30:626-8.

Skarsvag S; Hansen KE; Holst A; et al. Distribution of HLA class II alleles among Scandinavian patients with systemic lupus erythematosus (SLE): an increased risk of SLE among non[DRB1*03,DQA1*0501,DQB1*0201] class II homozygotes? *Tissue Antigens* 1992;40:128-33.

Skinner MK. Role of epigenetics in developmental biology and transgenerational inheritance. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2011;93:51-5.

Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:2069-77.

Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, et al. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007; 10: R45-52

Sotiriadou R, Perez SA, Gritzapis AD, et al. Peptide HER2(776-788) represents a naturally processed broad MHC class II-restricted T cell epitope. *Br J Cancer*. 2001;85:1527-34.

Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 16:513-17, 1990.

Steinsson K; Jonsdottir S; Arason GJ, et al. A study of the association of HLA DR, DQ, and complement C4 alleles with systemic lupus erythematosus in Iceland. *Ann Rheum Dis* 1998;57:503-5.

Stockton D, Doherty VR y Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2001; 85: 41-5.

Strickland FM, Richardson BC. Epigenetics in human autoimmunity. *Epigenetics in autoimmunity - DNA methylation in systemic lupus erythematosus and beyond*. *Autoimmunity*. 2008;41:278-86.

Suarez-Almazor ME; Tao S; Moustarah F; et al. HLA-DR1, DR4, and DRB1 disease related subtypes in rheumatoid arthritis. Association with susceptibility but not severity in a city wide community based study. *J Rheumatol* 1995;22:2027-33,.

Suárez-Alvarez B, Rodríguez RM, Calvanese V, et al. Epigenetic mechanisms regulate MHC and antigen processing molecules in human embryonic and induced pluripotent stem cells. *PLoS One*. 2010;5:e10192.

Subcommittee for the scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980 23:581-590.

Svejgaard A, Platz P, Ryder LP. HLA and disease 1982: a survey. *Immunol Rev* 1983;70:193 – 218.

Swenney DM, Manzi S, Janosky J, et al. Risk of malignancy in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 22:1478-82, 1995.

Symmons D. Neoplasia in Rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 15:1319-22, 1988.

Symmons DPM, Ahern M, Bacon PA, et al. Lymphoproliferative malignancy in rheumatoid arthritis: a study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 43:132-35, 1984.

Szekanecz Z, Szekanecz E, Bakó G, Shoenfeld Y. Malignancies in autoimmune rheumatic diseases - a mini-review. *Gerontology*. 2011;57:3-10.

Tak PP y Kalden JR. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis Res Therapy* 2011; 13(suppl 1): S5

Takeuchi F; Nakano K; Matsuta K; et al. Positive and negative association of HLA-DR genotypes with Japanese rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:17-22,.

Talal N y Bunim J. The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren syndrome. *Am J Med* 36:529-40, 1964.

Tam W, Ben-Yehuda D, Hayward WS. Bic, a novel gene activated by proviral insertions in avian leukosis virus-induced lymphomas, is likely to function through its noncoding RNA. *Mol Cell Biol* 1997;17:1490-1502,.

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.

Tan PL; Farmiloe S; Roberts M; et al. HLA-DR4 subtypes in New Zealand Polynesians. Predominance of Dw13 in the healthy population and association of Dw15 with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36:15-9,.

Tarantini L, Bonzini M, Apostoli P, et al. Effects of particulate matter on genomic DNA methylation content and iNOS promoter methylation. *Environ Health Perspect*. 2009; 117:217–222.

Taylor GM, Gokhale DA, Crowther D, Woll PJ, Harris M, Ryder D, Ayres M, Radford JA. Further investigation of the role of HLA-DPB1 in adult Hodgkin's disease (HD) suggests an influence on susceptibility to different HD subtypes. *Br J Cancer*. 1999 Jul;80(9):1405-11.

Thai TH, Christiansen PA, Tsokos GC. Is there a link between dysregulated miRNA expression and disease? *Discov Med*. 2010;10:184-94.

Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis*. 2006 ;65:796-803.

Tobón GJ, Youinou P y Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid Arthritis. *J Autoimmunity* 2010; 35: 10-14.

Tomasi TB, Magner WJ, Wiesen JL, et al. MHC class II regulation by epigenetic agents and microRNAs. *Immunol Res*. 2010;46:45-58.

Traherne JA. Human MHC architecture and evolution: implications for disease association studies. *Int J Immunogenet*. 2008;35:179-92.

Valenzuela A; Gonzalez-Escribano MF; Rodriguez R, et al. Association of HLA shared epitope with joint damage progression in rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 1999; 60:250-4,.

Valesini G, Priori R , Bavoillot D, et al. Differential risk of non-Hodgkin lymphoma in italian patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997;24: 2376-80.

Vargas-Alarcón G, Granados J, Ibañez de Kasep G. Association of HLA-DR5 (DR11) with systemic sclerosis (scleroderma) in Mexican patients. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:11-16.

Vavrinova P; Havelka S; Cerna M; Stastny P. HLA class II alleles in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1993;37:17-8.

Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the clasification of Sjögren´s syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European community. *Arthritis Rheum* 1993 36:340-347.

Vitali C; Tavoni A; Rizzo G; et al. HLA antigens in Italian patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1986;45:412-6.

Walport M. Connective tissue diseases. En *HLA and disease*. Lechler R. Academic Press Inc. Sn Diego CA. 1994.

Wandstrat A y Wakeland E. The genetics of complex autoimmune diseases: non.MHC susceptibility genes. *Nature Immunol* 2001; 2: 802 – 809.

Wang, Y. A., Elson, A., Leder, P. Loss of p21 increases sensitivity to ionizing radiation and delays the onset of lymphoma in atm-deficient mice. *Proc. Nat. Acad. Sci*. 1997;94:14590-14595.

Wank R; Thomssen C High risk of squamous cell carcinoma of the cervix for women with HLA-DQw3 *Nature* 1991;352:723-5.

Wedderburn LR, McHugh NJ, Chinoy H, et al. HLA class II haplotype and autoantibody associations in children with juvenile dermatomyositis and juvenile dermatomyositis–scleroderma overlap. *Rheumatology* 2007; 46:1786-1791.

Whitmore SE, Rosenshein NB, Provost TT. Ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Medicine* 1994;73:153-60.

Wilson AG, de Vries N, Pociot F, et al. An allelic polymorphism within the human tumour necrosis factor a promoter region is strongly associated with HLA-A1, B8 and DR3 alleles. *J Exp Med* 177: 557- 560.

Wilson S, Brooks PM. Rheumatic manifestations of neoplasia. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5: 99-103.

Wolfe F y Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1433–9.

Wolff, G.L., Kodell, R.L., Moore, S.R., et al. Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in *Avy/a* mice. *FASEB J*. 1998; **12**:949–957.

Yamada T, Nakajima A, Inoue E, et al. Incidence of malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011; 11: 1487-92.

Yang Z, Wang L. Regulation of microRNA expression and function by nuclear receptor signaling. *Cell Biosci*. 2011;1:31.

Yelamos J; Garcia-Lozano JR; Moreno I; et al. Association of HLA-DR4-Dw15 (DRB1*0405) and DR10 with rheumatoid Arthritis in a Spanish population. *Arthritis Rheum* 1993;36:811-4.

Zhang H, Zhu Z, Meadows GG. Chronic alcohol consumption decreases the percentage and number of NK cells in the peripheral lymph nodes and exacerbates B16BL6 melanoma metastasis into the draining lymph nodes. *Cell Immunol*. 2011;266:172-9

ANEXO I

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA LA CLASIFICACION DE LAS ENFERMEDADES REUMATICAS AUTOINMUNES

ARTRITIS REUMATOIDE *

Criterio	Definición
1. Rigidez matutina	Rigidez matutina en/y alrededor de las articulaciones, durando al menos una hora antes del mejoramiento máximo.
2. Artritis de 3 o más áreas articulares	Almenos 3 áreas articulares han tenido simultáneamente inflamación de téjido blando o fluido, observado por un médico. Las 14 posibles áreas son AIFP, AMCF, muñeca, codo, rodilla, tobillo y AMTF derechas o izquierdas.
3. Artritis de articulaciones de mano	Almenos un área inflamada en una muñeca, AMCF o AIFP.
4. Artritis simétrica	Involucro simultáneo de las mismas áreas articulares (como se definen en 2) en ambos lados del cuerpo (alteración bilateral de AIFP, AMCF o AMTF es aceptable sin absoluta simetría)
5. Nódulos reumatóides	Nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas, superficies extensoras, o en regiones yuxtaarticulares, observadas por un médico.
6. Factor reumatóide sérico	Demostración de cantidades anormales de factor reumatóide por cualquier método por el cual el resultado ha sido positivo en < 5% de los controles normales.
7. Cambios radiográficos	Cambios radiográficos típicos de artritis reumatóide en radiografías posteroanteriores de muñeca y mano, que deben incluir erosiones o descalcificación osea localizada en articulaciones afectadas o adyacente a estas.

* El paciente tiene artritis reumatóide si satisface almenos 4 criterios. Los criterios 1 a 4 deben estar presentes por al menos 6 semanas. Las designaciones clásica, definida o probable se han excluido. Sensibilidad 91-94%, Especificidad 89%. AIFP: Articulación interfalángica proximal, AMCF: Articulación metacarpofalángica, AMTF: Articulación metatarsofalángica (Arnett et al 1988)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO *

Criterio	Definición
1. Rash malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, tendiendo a diseminarse a los pliegues nasolabiales.
2. Rash discoide	Manchas de eritema elevado con costras queratóticas adherentes y plugging folicular; pueden presentarse cicatrices atróficas en lesiones antiguas.
3. Fotosensibilidad	Rash dérmico como resultado de reacción a la luz solar, por historia del paciente u observación del médico.
4. Ulceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente dolorosa, observada por el médico.
5. Artritis	Artritis no erosiva que involucra 2 o más articulaciones periféricas, caracterizadas por sensibilidad, inflamación, o derrame.
6. Serositis	a) Pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico o frote auscultado por un médico o derrame pleural. o b) Pericarditis: documentada por ECG o frote o evidencia de derrame pericárdico.
7. Alteraciones renales	a) Proteinuria persistente mayor de 0.5 gramos por día o mayor de 3 + sino se realiza cuantificación o b) cast celular: pueden ser células rojas, hemoglobina, granular, tubular o mixto.
8. Alteraciones neurológicas	a) Convulsiones: en ausencia de drogas o alteraciones metabólicas, por ejm uremia, cetoacidosis o imbalance electrolítico o b) Psicosis: en ausencia de drogas o alteraciones metabólicas, por ejm uremia, cetoacidosis o imbalance electrolítico.
9. Alteraciones hematológicas	a) Anemia hemolítica: con reticulocitosis o b) Leucopenia: menos de 4 000/mm ³ total en 2 o más ocasiones o c) Linfopenia: menos de 1500/mm ³ en 2 o más ocasiones.
10. Alteraciones inmunológicas	a) Preparación positiva de células LE o b) Anti-DNA: Anticuerpos para DNA en títulos anormales o c) Anti-Sm: Presencia de anticuerpos para el antígeno Sm nuclear o d) Prueba serológica para sífilis falsa positiva por al menos seis meses y confirmada por inmunización de <i>Treponema pallidum</i> o prueba de absorción fluorescente de anticuerpos treponémicos
11. Anticuerpo antinuclear	Título anormal de anticuerpo antinuclear por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en cualquier momento y en ausencia de drogas asociadas al síndrome de lupus inducido por drogas

* Para el propósito de identificar pacientes en estudios clínicos, se tiene lupus si 4 o más de los criterios están presentes, de manera serial o simultáneamente, durante cualquier intervalo de observación. Sensibilidad 96%, especificidad 96% (Tan et al 1982).

SINDROME DE SJÖGREN PRIMARIO *

Criterio	Definición
1. Síntomas oculares (al menos uno presente)	a) Ojos secos persistentemente, a diario, por más de tres meses. b) Sensación recurrente de arena en los ojos c) Uso de un sustituto de lágrimas por más de tres veces al día
2. Síntomas orales (al menos uno presente)	a) Sensación a diario de boca seca por más de tres meses b) Sensación recurrente de inflamación de glándulas salivares c) Beber líquidos para ayudar a deglutir alimentos secos
3. Evidencia objetiva de ojos secos (al menos uno presente)	a) Prueba de Shimer I b) Rosa de Bengala c) Biopsia de glándulas lagrimales con focus score ≥ 1
4. Evidencia objetiva de involucro de glándulas salivares (al menos uno presente)	a) Scintigrafía de glándulas salivares b) Sialografía de parótidas c) Sialometría total sin estimular (≤ 1.5 ml por 15 min)
5. Pruebas serológicas (al menos uno presente)	a) anticuerpos anti-SS-A o anti-SS-B b) anticuerpos antinucleares (ANA) c) Factor reumatóide IgM (anti-IgG Fc)

* Al menos 4 criterios deben estar presentes. Sensibilidad 93.5%, Especificidad 94% (Vitali et al 1993).

POLIMIOSITIS Y DERMATOMIOSITIS *

1. Debilidad simétrica de músculos de la cintura pélvica y flexores anteriores del cuello, progresando de semanas a meses, con o sin disfagia, o involucro de músculos respiratorios.
2. Evidencia en biopsia muscular de necrosis de fibras Tipo I y III, fagocitosis, regeneración con basofilia, núcleo del sarcolema grande, vesicular y prominente, atrofia en distribución perifascicular, variación en el tamaño de las fibras y un exudado inflamatorio ameno perivascular.
3. Elevación de enzimas del músculo esquelético, particularmente creatina fosfoquinasa.
4. Alteraciones electromiográficas que incluyen: ondas positivas, pequeñas, unidades motoras polifásicas, fibrilaciones e irritabilidad insercional, y descargas repetitivas bizarras de alta frecuencia.
5. Alteraciones dermatológicas en las que se encuentran, discoloración lilacea de los párpados (heliotropo), edema periorbital, dermatitis eritematosa del dorso de las manos especialmente de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales (signo de Gottron), e involucro de codos, rodillas y maleolos mediales, así como cara, cuello y torso superior (este tipo de distribución es considerado como patognomónico de dermatomiositis).

* Puede definirse como sigue: Dermatomiositis definida con 3 de 4 criterios (más el rash) y polimiositis definida con 4 criterios (sin el rash); DM probable con 2 criterios (más el rash) y PM probable con 3 criterios (sin el rash); DM posible con 1 criterio (más el rash) y PM posible con 2 criterios (sin el rash) (Bohan 1975).

ESCLEROSIS SISTEMICA (ESCLERODERMIA) *

Criterio	Definición
1. Criterio mayor	
Esclerodermia proximal	Cambios proximales en AMCF o AMTF (endurecimiento, engrosamiento e induración non-pitting), afectando otras partes de las extremidades, cara, cuello, tórax o abdomen; habitualmente bilateral, simétrica y amenudo incluyendo esclerodactilia
2. Criterios menores	
Esclerodactilia	Los cambios en piel ya indicados limitados a dedos de manos y pies
Escaras digitales	Areas deprimidas en las puntas de los dedos o pérdida del tejido como resultado de isquemia digital más que trauma o cambios exógenos
Fibrosis pulmonar bibasilar	Patrón reticular bilateral de densidades lineares o lineonodulares, las cuales son más evidentes en las porciones basales de los pulmones en placas de tórax; puede tener apariencia de moteado difuso o en "panal" y no se atribuye a enfermedad pulmonar primaria.

* Excluye esclerodermia localizada y alteraciones pseudoesclerodermatosas. El criterio mayor tiene una sensibilidad de 91% y una especificidad de 99%. Todos los criterios tienen una sensibilidad de 97% y una especificidad de 98%. AMCF: Articulación metacarpofalángica, AMTF: Articulación metatarsofalángica (Subcommittee for scleroderma criteria of the ARA 1980).

CARTA DE CONSENTIMIENTO (CASOS)

México , D.F. a de de 199 .

A Quien Corresponda:

Por medio de la presente, hago de su conocimiento que he dado mi consentimiento para participar en el estudio "Asociación de Antígenos HLA con el Desarrollo de Neoplasia en la Enfermedad Reumática Autoinmune ", a cargo del Dr. Antonio Miranda Duarte, que se realiza en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, lo cual he aceptado en forma libre y voluntaria.

Previamente, se me ha explicado en forma satisfactoria que la finalidad es saber si existen diferencias entre los pacientes con enfermedad reumática autoinmune (artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjögren o esclerodermia), que desarrollaron algún tipo de tumor y los pacientes que sólo tienen enfermedad reumática autoinmune. Lo anterior se realizará a través de la determinación de factores hereditarios llamados antígenos de HLA. Para tal efecto, es necesaria la toma de una muestra de sangre de 20 ml por medio de punción venosa, con un riesgo mínimo para mi persona como podría ser la formación de un hematoma. Tal procedimiento no es necesario para el diagnóstico o el tratamiento de mi padecimiento, pero entiendo que de ésta investigación se derivará como beneficio el mejor conocimiento de éstas enfermedades.

Asimismo, se me ha explicado que me es posible solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación, y que estoy en libertad de negarme a participar en el presente estudio, en tal caso la atención que recibo en esta Institución no se verá afectada. Puedo, si así lo deseo, obtener una copia de esta carta.

Nombre

Firma

Testigo

Testigo

CARTA DE CONSENTIMIENTO (CONTROLES)

México , D.F. a de de 199 .

A Quien Corresponda:

Por medio de la presente, hago de su conocimiento que he dado mi consentimiento para participar en el estudio "Asociación de Antígenos HLA con el Desarrollo de Neoplasia en la Enfermedad Reumática Autoinmune ", a cargo del Dr. Antonio Miranda Duarte, que se realiza en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, lo cual he aceptado en forma libre y voluntaria.

Previamente, se me ha explicado en forma satisfactoria que la finalidad es saber si existen diferencias entre los pacientes con enfermedad reumática autoinmune (artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjögren o esclerodermia), que desarrollaron algún tipo de tumor y los pacientes que sólo tienen enfermedad reumática autoinmune. Lo anterior se realizará a través de la determinación de factores hereditarios llamados antígenos de HLA. Para tal efecto es necesaria la toma de una muestra de sangre de 20 ml por medio de punción venosa, con un riesgo mínimo para mi persona como podría ser la formación de un hematoma. Comprendo que mi participación será para formar parte del grupo de pacientes que sólo cursan con enfermedad reumática autoinmune y que el procedimiento no es necesario para el diagnóstico o el tratamiento de mi padecimiento, pero que de esta investigación se derivará como beneficio el mejor conocimiento de estas enfermedades.

Asimismo, se me ha explicado que me es posible solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación, y que estoy en libertad de negarme a participar en el presente estudio, en tal caso la atención que recibo en ésta Institución no se verá afectada. Puedo, si así lo deseo, obtener una copia de esta carta.

Nombre

Firma

Testigo

Testigo

ANEXO VI (HOJA DE RECOLECCION DE DATOS)

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN
 UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA CLINICA
 DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGIA Y REUMATOLOGIA

ASOCIACION DE ANTIGENOS DE HLA CON EL DESARROLLO DE NEOPLASIA EN LA
 ENFERMEDAD REUMATICA AUTOINMUNE

Ca __
 Co __

Nombre: _____

1. Reg :_:_:_:_:_:_:_:_:_:
2. Clasificación socioeconómica :_:
3. Edad (años) :_:_: 4. Sexo :_: masc :_: fem
5. Fecha de nacimiento :_:_: :_:_: :_:_:
 día mes año
6. Fecha de ingreso al INNSZ :_:_: :_:_: :_:_:
 día mes año

Antecedentes heredo-familiares

	Fams 1er grado	Fams 2o grado
7. Hipertensión arterial	:_:	:_:
8. Cardiopatía	:_:	:_:
9. Diabetes mellitus	:_:	:_:
10. Malformaciones congénitas	:_:	:_:
11. Enfermedades mentales	:_:	:_:
Colagenopatías:		
12. AR	:_:	:_:
13. LEG	:_:	:_:
14. Síndrome Sjögren	:_:	:_:
15. PM	:_:	:_:
16. DM	:_:	:_:
17. EGP	:_:	:_:
18. Otras especificar _____	:_:	:_:
Neoplasias linfoproliferativas		
19. Leucemia	:_:	:_:
20. Linfoma	:_:	:_:
21. Mieloma	:_:	:_:
Tumores sólidos		
22. Cáncer pulmonar	:_:	:_:
23. Cáncer gástrico	:_:	:_:
24. Ca cervicouterino	:_:	:_:
25. Cáncer próstata	:_:	:_:
26. Cáncer de colon	:_:	:_:
27. Otros tumores especificar _____	:_:	:_:
28. Otros antecedentes especificar _____	:_:	:_:

Antecedentes personales patológicos

Enfermedades exantemáticas y febriles de la infancia

29. Enfermedades exantemáticas de la infancia :__ : si :__ : no :__ : nhd
30. Especificar _____ :__ :
31. Especificar _____ :__ :

Enfermedades concomitantes

32. Diabetes mellitus :__ : si :__ : no :__ : nhd
33. Tiroiditis de Hashimoto :__ : si :__ : no :__ : nhd
34. Hipertensión arterial :__ : si :__ : no :__ : nhd
35. Cardiopatía isquémica :__ : si :__ : no :__ : nhd
36. Obesidad :__ : si :__ : no :__ : nhd
37. Hepatitis :__ : si :__ : no :__ : nhd
38. Anemia perniciosa :__ : si :__ : no :__ : nhd
39. Poliposis familiar :__ : si :__ : no :__ : nhd
40. Otras especificar: _____ :__ : si :__ : no :__ : nhd
41. Otras especificar: _____ :__ : si :__ : no :__ : nhd

42. Fecha de inicio de enfermedad autoinmune :__ : :__ : :__ :
(primera manifestación atribuible a la enfermedad) día mes año

43. Fecha de diagnóstico enf autoinmune :__ : :__ : :__ :
día mes año

Manifestaciones de inicio de la enfermedad autoinmune (\pm 1 año de la fecha del Dx)

44. SINTOMAS GENERALES :__ : si :__ : no :__ : nhd
45. fiebre :__ : si :__ : no :__ : nhd
46. pérdida de peso :__ : si :__ : no :__ : nhd
47. fatiga-astenia-adimamia :__ : si :__ : no :__ : nhd

48. ARTICULARES :__ : si :__ : no :__ : nhd
49. artritis :__ : si :__ : no :__ : nhd
50. artralgias :__ : si :__ : no :__ : nhd
51. Jaccoud :__ : si :__ : no :__ : nhd

52. MUCOCUTANEAS :__ : si :__ : no :__ : nhd
53. eritema :__ : si :__ : no :__ : nhd
54. fotosensibilidad :__ : si :__ : no :__ : nhd
55. alopecia :__ : si :__ : no :__ : nhd
56. úlceras orales :__ : si :__ : no :__ : nhd
57. exantemas :__ : si :__ : no :__ : nhd
58. esclerodermia :__ : si :__ : no :__ : nhd
59. vasculitis cutánea :__ : si :__ : no :__ : nhd
60. petequias :__ : si :__ : no :__ : nhd

61. MUSCULARES :__ : si :__ : no :__ : nhd
62. miositis :__ : si :__ : no :__ : nhd

63. HEMATOLÓGICAS	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
64. leucopenia	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
65. linfopenia	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
66. trombocitopenia	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
67. anemia hemolítica	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
68. anemia	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
69. linfadenopatía	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
70. esplenomegalia	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd

71. CARDIOPULMONARES	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
72. pleuritis	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
73. pericarditis	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
74. neumonitis	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
75. hemorragia pulmonar	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
76. miocarditis	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
77. hipertensión arterial sistémica	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
78. hipertensión arterial pulmonar	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd

79. GASTROINTESTINALES	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
80. peritonitis	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
81. alt esofágica	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
82. pancreatitis	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
83. vasculitis mesentérica	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
84. daño hepático	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
85. hepatomegalia	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd

86. NEUROLÓGICAS	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
87. mononeuritis múltiple	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
88. polineuropatía	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
89. convulsiones	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
90. psicosis	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
91. migraña	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
92. síndrome orgánico cerebral	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
93. mielitis transversa	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd

94. RENALES	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
95. proteinuria (>0.5-3.0 g/l)	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
96. eritrocituria	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
97. disminución depuración creatinina	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
98. síndrome nefrótico (>3.0 g/l)	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd
99. insuficiencia renal crónica	:_:	si	:_:	no	:_:	nhd

100. VASCULARES	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
101. trombosis venosa	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
102. oclusión arterial	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
103. úlcera en piernas	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
104. isquemia cerebral transitoria	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
105. abortos	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
106. livedi reticularis	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
107. Raynaud	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd

108. SENTIDOS	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
109. neuritis óptica	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
110. retinopatía	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
111. queratoconjuntivitis sicca	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
112. xerostomía	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
113. perforación septum nasal	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
114. uveitis	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
115. otros pares craneales	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd

Criterios de clasificación de la enfermedad reumática autoinmune

LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

116. poliarteritis no erosiva	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
117. eritema malar	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
118. fotosensibilidad	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
119. úlceras orales	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
120. lupus discoide	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
121. daño neurológico	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
122. serositis	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
123. afección renal	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
124. daño hematológico	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
125. acs antinucleares	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
126. daño inmunológico	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
127. suma criterios LEG	<input type="checkbox"/>					

ARTRITIS REUMATOIDE

128. rigidez matutina	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
129. afección > 3 grupos	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
130. artritis en manos	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
131. artritis simétrica	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
132. nódulos reumatoides	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
133. factor reumatoide	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
134. radiológico	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
135. más de 6 semanas	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
136. 2-5 visitas por médico	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
137. suma criterios AR	<input type="checkbox"/>					

ESCLEROSIS GENERAL PROGRESIVA

138. endurecimiento de piel	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
139. Raynaud	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
140. esclerosis proximal	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
141. calcinosis	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
142. afección esofágica	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
143. compromiso pulmonar	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
144. telangiectasias	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
145. Scl-70 o centrómero	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
146. biopsia con fibrosis	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
147. cicatrices en punta de dedos	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
148. suma de criterios EGP	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	

DERMATOMIOSITIS - POLIMIOSITIS

149. debilidad muscular	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
150. evidencia histológica	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
151. evidencia enzimática	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
152. electromiografía	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
153. pápulas de Gottron	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
154. heliotropo	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
155. suma de criterios DM-PM	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONJUNTIVO

156. edema de manos	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
157.acroesclerosis	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
158. Raynaud	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
159. artritis	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
160. miositis	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
161. antiRNP > 1:1600	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
162. suma criterios EMTC	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	

SINDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

163. queratoconjuntivitis sicca	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
164. Schirmer	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
165. Rosa de Bengala	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
166. xerostomía	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
167. biopsia salival	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
168. crecimiento glandular	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
169. sialografía	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
170. gammagrafía	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
171. ANA	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
172. anti-Ro o anti-La	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	nhd
173. suma criterios SS	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	

Tratamiento en el INNSZ durante la evolución

FECHA DE INICIO

FECHA DE SUSPENSION

174. CLQ/HCQ	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
175. CLQ/HCQ	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
176. CLQ/HCQ	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
177. CLQ/HCQ	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
178. CLQ/HCQ	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
179. PDN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
180. PDN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
181. PDN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
182. PDN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
183. PDN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
184. PDN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
185. PDN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
186. PDN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
187. PDN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
187. PDN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
188. PDN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
189. PDN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
190. PDN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
191. PDN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
192. PDN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
193. PDN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año
194. PDN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	día	mes	año	día	mes	año

FECHA DE INICIO

FECHA DE SUSPENSION

195. AZA	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año
196. AZA	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año
197. AZA	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año
198. AZA	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año
199. CFM oral	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año
200. CFM oral	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año
201. CFM oral	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año
202. CFM oral	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año
203. AZA+CFM vo	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año
204. AZA+CFM vo	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año
205. AZA+CFM vo	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año
206. AZA+CFM vo	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año
207. CFM bolos	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año
208. CFM bolos	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año
209. CFM bolos	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año
210. CFM bolos	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año
211. MetilPDN bolos	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año
212. MetilPDN bolos	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año
213. MetilPDN bolos	____:____:____ día mes año	____:____:____ día mes año

	FECHA DE INICIO			FECHA DE SUSPENSION		
214. Metotrexate	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
215. Metotrexate	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
216. Metotrexate	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
217. Metotrexate	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
218. Metotrexate	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
219. MTX + AZA	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
220. MTX + AZA	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
221. MTX + AZA	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
222. Azulfidina	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
223. Azulfidina	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
224. Azulfidina	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
225. Sales oro	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
226. Sales oro	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
227. Sales oro	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
228. D-penicilam	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
229. D-penicilam	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
230. D-penicilam	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
231. 6-MP	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
232. 6-MP	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
233. 6-MP	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año

FECHA DE INICIO

FECHA DE SUSPENSION

- | | | |
|-------------------------|----------------------|----------------------|
| 234. Ciclosporina | : : :
día mes año | : : :
día mes año |
| 235. Ciclosporina | : : :
día mes año | : : :
día mes año |
| 236. Ciclosporina | : : :
día mes año | : : :
día mes año |
| 237. Radioterapia | : : :
día mes año | : : :
día mes año |
| 238. Radioterapia | : : :
día mes año | : : :
día mes año |
| 239. Radioterapia | : : :
día mes año | : : :
día mes año |
| 240. Clorambucil | : : :
día mes año | : : :
día mes año |
| 241. Clorambucil | : : :
día mes año | : : :
día mes año |
| 242. Otras drogas | : : :
día mes año | : : :
día mes año |
| 243. Especificar: _____ | | : : :
: : : |
| 244. Otras drogas | : : :
día mes año | : : :
día mes año |
| 245. Especificar: _____ | | : : :
: : : |
| 246. Otras drogas | : : :
día mes año | : : :
día mes año |
| 247. Especificar: _____ | | : : :
: : : |
| 248. Otras drogas | : : :
día mes año | : : :
día mes año |
| 249. Especificar: _____ | | : : :
: : : |

Periodos de actividad (con base en los cambios de tratamiento consignados en el expediente)

	FECHA DE INICIO			FECHA DE SUSPENSION		
250. 1er periodo	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
251. 2o periodo	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
252. 3o periodo	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
253. 4o periodo	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
254. 5o periodo	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
255. 6o periodo	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
256. 7o periodo	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
257. 8o periodo	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
258. 9o periodo	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
259. 10o periodo	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
260. 11o periodo	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
261. 12o periodo	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
262. 13o periodo	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
263. 14o periodo	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año
264. 15o periodo	__	__	__	__	__	__
	día	mes	año	día	mes	año

265. Defunción: _____: si _____: no _____: nhd

266. Fecha de defunción o de última consulta _____: _____: _____:
día mes año

Haplotipo de HLA: _____

Observador: _____

Datos clínicos de la neoplasia:

267. Reg :__:__:__:__:__:__:__:

268. Fecha de inicio de neoplasia :__:__: __:__: __:__:
(primera manifestación atribuible a la neoplasia) día mes año

269. Fecha de diagnóstico neoplasia :__:__: __:__: __:__:
(confirmación histopatológica) día mes año

270. Diagnóstico clínico de la neoplasia

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

Manifestaciones clínicas de la neoplasia

- 271. Pérdida de peso :__: si :__: no :__: nhd
- 272. Astenia, adinamia :__: si :__: no :__: nhd
- 273. Fiebre :__: si :__: no :__: nhd
- 274. Tumor palpable :__: si :__: no :__: nhd
- 275. Adenomegalia :__: si :__: no :__: nhd
- 276. Hepatomegalia :__: si :__: no :__: nhd
- 277. Esplenomegalia :__: si :__: no :__: nhd
- 278. Otras especificar _____ :__: si :__: no :__: nhd
- 279. Otras especificar _____ :__: si :__: no :__: nhd

280. Diagnóstico histopatológico de la neoplasia: _____

281. Clasificación del tumor (CIE-10) C :__:__:

282. Morfología del tumor M :__:__:__:/:__:

283. Remisión de la neoplasia :__: si :__: no :__: nhd

Periodos de remisión de la neoplasia

1er periodo

284. inicio
: : :
día mes año

285. fin
: : :
día mes año

2o periodo

286. inicio
: : :
día mes año

287. fin
: : :
día mes año

3er periodo

288. inicio
: : :
día mes año

289. fin
: : :
día mes año

4o periodo

290. inicio
: : :
día mes año

291. fin
: : :
día mes año

Tratamiento de la neoplasia

292. Quimioterapia : : si : : no : : nhd

293. Especificar _____

294. Radioterapia : : si : : no : : nhd

295. Especificar _____

296. Cirugia : : si : : no : : nhd

297. Especificar _____

Observaciones
