



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**

**“PREVALENCIA DE NEOPLASIAS EN PACIENTES
CON ESCLEROSIS SISTÉMICA DEL
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OPTAR POR EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA**

PRESENTA:

BRENDA IZUKI LÓPEZ BENJUME

ASESOR

**DRA. SANDRA MUÑOZ LÓPEZ
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
DEL C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE**

CIUDAD DE MÉXICO

8 NOVIEMBRE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Es para mí un privilegio poder ser parte de la máxima casa de estudios en México y agradezco sus esfuerzos y conocimientos enfocados en formar hombres y mujeres preparados para las necesidades de nuestro país.

A mis profesores que han guiado mi capacitación, facilitándome las herramientas necesarias para lograr mi objetivo.

A mi familia que entiende mis ausencias pero que también me apoyan y estimulan para ser mejor profesionista y humano.

Brenda Izuki López Benjume

ÍNDICE

Abreviaturas	4
Resumen	5
Introducción	6
Antecedentes	8
Planteamiento del problema	12
Justificación	12
Hipótesis	13
Objetivo General	13
Objetivos particulares	13
Metodología de la Investigación	14
Criterios de inclusión y exclusión	14
Tipo de muestreo	15
Descripción de variables	15
Descripción general del estudio	18
Análisis estadístico	19
Consideraciones de bioseguridad	19
Consideraciones éticas	19
Recursos	20
Resultados	21
Análisis y discusión	31
Conclusiones y recomendaciones	34
Referencias Bibliográficas	35
Anexos	37

ABREVIATURAS

ES: Esclerosis Sistémica

JAK: Janus Tirocin Cinasas

IL: Interleucinas

FNT: Factor de Necrosis Tumoral

TGF: Factor de Crecimiento Tisular

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

GMN: Glomérulonefritis

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La Esclerosis Sistémica es una enfermedad crónica autoinmune que causa daño microvascular extenso con excesivo depósito de colágeno en la piel y órganos internos, la morbilidad de la enfermedad depende de la variedad de ES, tiene el índice más elevado de mortalidad (IRM) 3.5 de las enfermedades reumáticas. Las neoplasias representan un 13% de las causas de mortalidad que demuestra la asociación elevada en pacientes con ES, aún sin identificar un mecanismo fisiopatológico, pero que enfatiza los tamizajes de detección oportuna.

OBJETIVOS: Establecer la prevalencia de neoplasias en pacientes con ES así como los datos demográficos de los pacientes que acuden a la consulta externa de reumatología

MATERIAL Y MÉTODOS: Es un estudio transversal, descriptivo de los pacientes con ES de la consulta externa de reumatología, utilizamos los expedientes médicos para indagar datos demográficos, antecedentes y tipos de neoplasia

RESULTADOS: Fueron un total de 42 pacientes con diagnóstico de ES, el 100% fue del sexo femenino con una edad promedio de 55.9 años, la variedad cutáneo limitada la presentó el 88.1% de las pacientes y hubo una prevalencia de neoplasias del 16.6%, los tumores sólidos se encontraron en un 63.6%, el cáncer de mama se presentó en 3 pacientes y 3 pacientes desarrollaron tumores múltiples primarios.

CONCLUSIÓN: Encontramos una prevalencia incrementada según los reportes publicados, a diferencia de lo establecido en la literatura, todos los pacientes que desarrollaron neoplasia tenían ESCL y encontramos una frecuencia importante de tumores múltiples primarios metacrónicos.

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Sistémica (ES) es una enfermedad reumática adquirida de causa desconocida. Suele afectar con mayor frecuencia a mujeres de mediana edad y se asocia a una morbilidad y mortalidad alta. La esclerosis sistémica tiene manifestaciones clínicas progresivas de evolución crónica. La característica distintiva de la ES es el engrosamiento y el endurecimiento de la piel (esclerodermia), pero la mayoría de los pacientes también pueden tener afección pulmonares, gastrointestinales, renales y cardíacas.

En sus fases iniciales la ES se ha asociado a patrones inflamatorios y autoinmunitarios y a una alteración de la función vascular, con el tiempo se producen alteraciones estructurales en los vasos sanguíneos pequeños y una fibrosis progresiva en múltiples órganos, lo que provoca insuficiencia orgánica¹.

Las neoplasias son una enfermedad genética multifactorial considerada un problema de salud pública mundial, se reportaron 8.2 millones de casos nuevos en el 2012 que fue el último Informe Mundial del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en México fue la 3^a. Causa de mortalidad reportada por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en el 2015, los más prevalentes en ambos sexos son los de pulmón, estómago y próstata, en el hombre el primer lugar lo ocupa el cáncer de próstata, seguido por el cáncer de pulmón y estómago mientras que en el sexo femenino es más frecuente el cáncer de mama, cáncer cérvico-uterino y en tercer lugar el cáncer de estómago. La distribución por sexo en mortalidad en México es mayor en mujeres (50.9%), relación mujer-hombre 1.04 a 1, la mayoría de los casos es a partir de los 35 años edad y en hombres a partir de los 45 años².

La prevalencia de neoplasias en la esclerosis sistémica (ES) se estima entre 3 y 11%, demostrándose un riesgo relativo de 1.75 (IC 95%, 1.41-2.18) en un

metaanálisis reciente de 7,000 pacientes. Las más frecuentes son: pulmón, mama, hepático, linfoma no Hodgkin y tumores de piel no melanocíticos³

La asociación de tumores y esclerodermia se ha propuesto en relación a mecanismos tales como el incremento en mediadores activos de células cancerígenas como el TGF beta lo cual resulta en cambios en la piel compatibles con esclerodermia⁴. Otra hipótesis está basada en el trigger autoinmune por la expresión de reacciones cruzadas entre antígenos de la enfermedad autoinmune primaria y las células tumorales⁵

Se encuentra demostrada la asociación de neoplasias y esclerosis sistémica. Sin embargo se requieren de más estudios para profundizar los factores de riesgo predisponentes para la formación de neoplasias asociadas a esclerodermia y de esta manera identificar o descartar la asociación de la misma como un factor predisponente o incluso una asociación paraneoplásica para el desarrollo de tumores¹⁰.

ANTECEDENTES

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune, sistémica, crónica y multifactorial, de etiología desconocida, caracterizada por un proceso fibrótico anormal, alteración microvascular y activación del sistema inmune. Se manifiesta por engrosamiento y fibrosis de la piel; fenómeno de Raynaud, manifestaciones músculo esqueléticas; compromiso de órganos internos, entre los que se incluyen el tracto gastrointestinal, pulmonar, cardiaco y renal. La prevalencia e incidencia mundial de la ES, es heterogénea debido a variaciones geográficas, étnicas, raciales, factores ambientales y factores genéticos³. En base a los hallazgos de un metaanálisis, se estima que la prevalencia de la ES varía considerablemente, reportándose 276 casos por millón de habitantes en Estados Unidos⁴.

La ES ocurre con mayor frecuencia en mujeres jóvenes en edad reproductiva, en una relación mujer:hombre de 3-12:1. La incidencia alcanza un pico máximo entre la quinta y la sexta década de la vida⁴.

La forma más común de clasificación incluye a la enfermedad cutánea limitada (aproximadamente 60%) y la enfermedad cutánea difusa (35% de los casos). La presentación difusa se caracteriza por una progresión rápida de fibrosis cutánea, afección proximal de extremidades, tronco y cara, así como a un compromiso visceral precoz, enfermedad pulmonar intersticial, curso grave de la enfermedad y asociación con el autoanticuerpo antitopoisomerasa 1 (Scl-70); mientras que la enfermedad limitada, tiene una progresión lenta, fibrosis limitada a regiones distales (manos, pies y cara), compromiso visceral tardío, hipertensión

arterial pulmonar, presencia del autoanticuerpo anticentrómero y un mejor pronóstico ⁴.

Hasta el momento, los criterios de clasificación propuestos para ES, tienen limitaciones respecto a su exactitud diagnóstica y en su desempeño para detectar la enfermedad en etapas tempranas de la enfermedad, previo al daño establecido en diferentes órganos. Recientemente, se han propuesto criterios preliminares para establecer el diagnóstico temprano de ES, entre los que se incluyen: engrosamiento cutáneo limitado a falanges o bien que se extienda a las articulaciones metacarpofalángicas, lesiones digitales características de esclerodermia como pitting o úlceras digitales, telangiectasias, anomalías capilares cuticulares, hipertensión arterial pulmonar, y/o enfermedad intersticial pulmonar, fenómeno de Raynaud y anticuerpos anticentromero y anti-topoisomerasa, anti-RNA polimerasa III ⁵.

En la actualidad, la supervivencia general del paciente con ES ha mejorado significativamente, siendo del 90% a los 5 años y del 82% a los 10 años, lo cual es resultado de un diagnóstico oportuno, identificación temprana de complicaciones y afectación de órgano mayor así como del empleo de intervenciones terapéuticas eficaces y seguras, que han demostrado modificar el curso de la enfermedad, entre los que se incluyen fármacos que previenen el daño vascular, agentes antifibróticos, inmunomoduladores e inmunodepresores ⁴.

La evolución de la ES es caracterizada por un curso impredecible, elevada mortalidad y resistencia al tratamiento, que produce deterioro en la calidad de vida, discapacidad funcional y depresión. Este escenario clínico, destaca la importancia de establecer un diagnóstico temprano de la afectación orgánica,

identificar pacientes con incremento en el riesgo de presentar progresión de la enfermedad y proporcionar un tratamiento oportuno y eficaz⁶.

La carcinogénesis involucra diferentes mutaciones genéticas y cambios epigenéticos en protooncogenes, genes supresores tumorales, genes de reparación celular y micro RNAs, con el fin de conferirle un fenotipo maligno a un clon celular; es decir, adquiere la capacidad de ser autodependiente, invadir, evadir la respuesta inmune y dar metástasis a otras partes del cuerpo. Estos cambios genéticos son causados por la exposición ambiental, química, física y biológica, que aumentan la susceptibilidad a padecer cáncer y modifican el perfil epidemiológico de cada país, explicando la gran variabilidad en la incidencia de morbilidad y mortalidad mundial por cáncer. En la actualidad es considerada un problema de salud pública mundial, representando el 13% del total de las muertes, segunda causa de mortalidad después de las cardiovasculares; se calcula que para el 2030 sean 12 millones por año y ocupe el primer lugar de mortalidad¹⁴.

La asociación de ES y neoplasias se ha descrito elevado confirmando un RR de 1.75 (95% CI 1.41, 2.18) para el desarrollo de las neoplasias en general comparado con la población general¹⁵.

Los factores de riesgo que se han descrito para el desarrollo de neoplasias en pacientes con ES han sido: el inicio tardío de la enfermedad, el sexo masculino, exposición a sílice, presencia de fibrosis, asociación con anticuerpos RNA polimerasa III, con OR (4.2) y el uso de inmunosupresores en esclerodermia, encontrándose que en particular la ciclofosfamida está asociada a desarrollo de cáncer de vejiga¹⁹.

Las neoplasias más asociadas a ES son pulmón con OR de 2.6 en hombres y 5.6 en mujeres; encontrándose al carcinoma bronquioalveolar como la estirpe más frecuente, la fibrosis pulmonar confiere un riesgo incrementado para el desarrollo de neoplasias identificándose un RR de 1.75 (IC 95%, 1.41-2.18)²⁰.

Para el riesgo de presentar cáncer de mama se ha reportado un OR entre 1.02-2.6, con variabilidad de resultados debida a las escasa muestra de pacientes reportados. Identificándose como factores de riesgo para presentar cáncer de mama; la positividad de anticuerpos antinucleares, inicio tardío de ES y presencia de fibrosis pulmonar.

En neoplasias hematológicas el riesgo relativo reportado es de 2.7 (IC 95%, 1.93-3.76) con heterogenicidad de (I2 23.6%). El linfoma no Hodgkin tiene un RR de 3.6 (IC 95%, 2.63-4.9) y en cáncer hepatobiliar se ha reportado un RR 2.6 con (IC 95%, 1.25-4.78)¹⁵.

El cáncer de tiroides se ha asociado con ES con significancia estadística menor debido al número limitado de pacientes, encontrándose mayor asociación con cáncer papilar de tiroides¹⁴.

Se encuentra descrita la asociación entre el tiempo de evolución de la ES y el tipo de neoplasia manifestado. Al inicio de presentación de ES, el cáncer mas asociado es el de mama incluso presentándose mayormente 2 años antes del dx de esclerodermia. Y en los primeros 5 años del diagnóstico de ES, la neoplasia más asociada es la pulmonar¹⁵.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esclerosis sistémica es una alteración autoinmune sistémica caracterizada por daño a la microvasculatura, autoanticuerpos circulantes y activación de fibroblastos que causan fibrosis cutánea y en órganos viscerales.

El cáncer es una enfermedad causada por un crecimiento descontrolado de las células al alterarse los mecanismo de división y muerte celular representando una causa elevada de morbi-mortalidad en nuestro país y a nivel mundial.

Se encuentra reportada la asociación hasta en un 13% de Esclerosis Sistémica y neoplasias que ha guía los estudios enfocados en los mecanismos que causan esta asociación.

A pesar de los reportes en la literatura mundial, en México no contamos con estudios que avalen esta asociación, por lo que nuestra pregunta de investigación es:

¿Se encontrarán antecedentes de neoplasias en los pacientes con Esclerosis Sistémica en los pacientes de la consulta externa de Reumatología del CMN 20 de noviembre?

JUSTIFICACIÓN

La ES es una enfermedad crónica, de curso progresivo con una afección característica que es la fibrosis que puede causar afección pulmonar, renal, gastrointestinal y cardíaca lo que ocasiona una elevada mortalidad, dentro de las principales causa de mortalidad no relacionadas a la esclerosis sistémica se encuentran descritas las infecciones y las neoplasias, ambas con una mortalidad de un 13%.

Se han descrito múltiples factores de riesgo en pacientes con Esclerosis Sistémica para desarrollar neoplasias pero hasta el momento no se cuenta con una etiopatogenia clara y específica que justifique esta asociación.

La literatura reporta un incremento de malignidad en esclerodermia pero con reportes epidemiológicos variables, en México no hay reportes de esta asociación y esta investigación otorgará la oportunidad de comparar los reportes de la literatura mundial en nuestro país contribuyendo con otra línea de investigación.

HIPÓTESIS

Se encontrarán neoplasias en pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica del CMN 20 de Noviembre

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de neoplasias en pacientes con ES del CMN 20 de Noviembre

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir el perfil de la población en estudio (datos demográficos)
- Establecer las neoplasias más prevalentes de los pacientes con Esclerosis Sistémica

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Estudio transversal y retrolectivo. Documental sin riesgo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Expedientes de pacientes con Esclerosis Sistémica de ambos sexos mayores de 18 años de edad que acudieron a la consulta externa del servicio de Reumatología en el C.M.N. 20 de Noviembre. Requeriremos únicamente los expedientes clínicos.

UNIVERSO DE TRABAJO

Expedientes clínicos de los pacientes con Esclerosis Sistémica de ambos sexos mayores de 18 años de edad de que han acudido a la consulta externa del servicio de Reumatología en el C.M.N. 20 de Noviembre.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Grupo de estudio:

- Expedientes de los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica mayores de 18 años.
- Expedientes de los pacientes con Esclerosis Sistémica de ambos géneros

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Expedientes médicos que no reúnan todas las variables requeridas para el protocolo

TIPO DE MUESTREO

Se tomaron en cuenta la totalidad de pacientes con el diagnóstico de ES atendidos en la consulta externa de Reumatología del C.M.N. 20 de Noviembre.

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Valores o escala de medición
Edad	Cuantitativa	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Calculada de acuerdo a la fecha de nacimiento	Años
Sexo	Cualitativa, dicotómica	Género al que pertenece el sujeto	Obtenido en la ficha de identificación del expediente	1-Mujer 2-Hombre
Edad de diagnóstico	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta el diagnóstico	Calculada de acuerdo al diagnóstico	Años
Tiempo de evolución	Cuantitativa	Tiempo transcurrido a partir del diagnóstico de ES	Calculada de acuerdo a la fecha de diagnóstico a la fecha	Años
Variedad de ES	Cualitativa, dicotómica	ES de variedad limitada o difusa	De acuerdo a los criterios de guías ACR/EULAR 2013	1-ESCD 2-ESCL
Afección	Cualitativa	Que la ES se	Mediante	0. No

pulmonar	nominal	encuentra con afección pulmonar según las guías ACR/EULAR 2013	consulta en expediente	1. EPOC 2. Fibrosis intersticial 3. Neumopatía restrictiva
Afección renal	Cualitativa nominal	Que la ES se encuentra con afección renal según las guías ACR/EULAR 2013	Mediante consulta en expediente	0. NO 1. ERC 2. Nefropatía de cambios mínimos 3. Nefritis proliferativa 4. GMN focal y segmentaria
Afección cardiaca	Cualitativa nominal	Que la ES se encuentra con afección cardiaca según las guías ACR/EULAR 2013	Mediante consulta en expediente	0. No 1. HAP 2. Insuficiencia valvular 3. Cardiopatía isquémica 4. Disfunción diastólica 5. Cardiopatía hipertensiva

Afección gastro-intestinal	Cualitativa nominal	Que la ES se encuentra con afección gastrointestinal según las guías ACR/EULAR 2013	Mediante consulta en expediente	0. No 1. Cirrosis hepática 2. STD 3. Cirrosis biliar primaria 4. Esófago retencionista
Afección neurológica	Cualitativa nominal	Que la ES se encuentra con afección neurológica según las guías ACR/EULAR 2013	Mediante consulta en expediente, y se separan la afección de SNC central y periférica	0. No 1. SNC central 2. Neuropatía periférica
DM	Cualitativa, Dicotómica	Según los criterios de ADA, determinar si tiene diagnóstico de DM	Mediante consulta en expediente	0. No 1. Si
HTAS	Cualitativa, Dicotómica	Por criterios de JNC 8, determinar si tiene HTAS	Mediante consulta en expediente	0. No 1. Si
Dislipidemia	Cualitativa, Dicotómica	Concentraciones anormales de lipoproteínas sanguíneas	Mediante consulta en expediente	0. No 1. Si
Rodnan	Cuantitativa	De acuerdo al índice de Rodnan modificado que evalúa el grado de	Mediante consulta en expediente	De acuerdo a la calificación obtenida de

		afectación cutánea		la evaluación
Síndrome Sjögren	Cualitativa dicotómica	Pacientes que cumplen criterios diagnósticos de acuerdo al ACR	Mediante consulta en expediente	0. No 1. Si
Neoplasias	Cualitativa dicotómica	Los que tengan antecedente de neoplasias	Mediante consulta en expediente	0. No 1. Si
Tipo de neoplasia	Cualitativa	Describir el tipo de neoplasia	Mediante consulta en expediente	Tipo de neoplasia

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- Previa autorización del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud se realizará un estudio de tipo transversal y retrolectivo en expedientes de pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica de la consulta externa de Reumatología del C.M.N. Hospital 20 de Noviembre.
- El universo de pacientes estudiados se realizará con los expedientes de pacientes que tienen el diagnóstico de Esclerosis Sistémica mayores de 18 años de ambos sexos que acuden a la consulta externa de Reumatología del C.M.N. 20 de Noviembre y que acepten participar en el estudio previo consentimiento informado.

La toma de la información se realizó del expediente clínico para completar información.

Anexo 1

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20 de IBM.

Estadística descriptiva:

Para las variables numéricas se calculó media, mediana y desviación estándar.

Para las variables categóricas: frecuencia y porcentaje.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

El estudio tiene un diseño retrospectivo pero se debe considerar las medidas universales de bioseguridad aplicando el principio básico de Universalidad; usar barreras protectoras para el contacto directo entre personas potencialmente contaminados o nocivos, promover y supervisar la descontaminación, limpieza, desinfección esterilización del área involucrada y material. Seguir las disposiciones para manejo y disposición de residuos y desechos. Seguir las normas establecidas para el lavado y secado de manos, uso de guantes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El estudio se realizó de acuerdo con los requerimientos legales y regulatorios, así como también de acuerdo con los principios generales establecidos por las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, 2002), los lineamientos para la Buena Práctica Clínica (Conferencia Internacional sobre Armonización 1996) y la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008)

Aviso de privacidad

Responsable de la protección de sus datos personales: La Dra. Sandra Muñoz López, médico adscrito al Servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, ubicado en Av. Félix Cuevas #540, Col. Del Valle, Código Postal 03229 Delegación Benito Juárez México D.F., es responsable de sus datos personales. Puede contactarla en la ubicación señalada o en el teléfono (55) 5200 5003 extensión 14513.

¿Para qué fines recabamos y utilizamos sus datos personales? Sus datos personales serán utilizados con fines exclusivamente de investigación médica, para generar nuevos conocimientos en el campo de la Reumatología. No se utilizarán con ningún fin comercial.

RECURSOS

- HUMANOS

La suscrita recopilará los datos del expediente clínico

- MATERIALES

- Papel blanco para captura de datos
- Bolígrafos
- Equipo de cómputo: para elaboración de protocolo y análisis estadístico.
- Programa de software de analítica predictiva IBM-SPSS 19.
- Impresora
- Instalaciones de la consulta externa del C.M.N 20 de Noviembre.

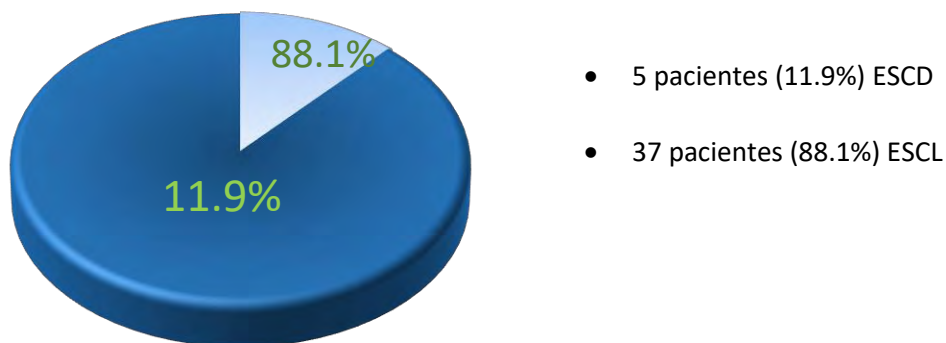
- FINANCIEROS

No requiere de recursos financieros externos ya que estas evaluaciones forman parte de los recursos habituales para evaluación del paciente en consulta externa de este Hospital.

RESULTADOS

Para la selección de los expedientes médicos se aplicaron criterios de inclusión y exclusión siendo un total 42 pacientes evaluados en la consulta externa de reumatología del C.M.N. 20 de Noviembre, todas las pacientes fueron del sexo femenino, la edad media de la población general con Esclerosis Sistémica fue de 56 años con una desviación estándar de 16.49 años, mientras que la edad media al diagnóstico de ES fue de 46.9 años con una desviación estándar de 16.0 años, por lo que la evolución media promedio de ES al momento de este estudio es de 9.0 años con una desviación estándar de 8.2 años. Cuando se hizo el análisis por rangos de edad encontramos la mayor prevalencia en paciente de la séptima década de la vida, seguido por los de la sexta década de la vida.

De los 42 pacientes con diagnóstico de ES; el 100% fue del sexo femenino, 5 pacientes (11.9%) tuvieron diagnóstico de Esclerosis Sistémica Cutáneo-Difusa ESCD y 37 pacientes (88.1%) tuvieron diagnóstico de Esclerosis Sistémica Cutáneo-Limitada (ESCL), el 100% de los pacientes fueron del sexo femenino.



Gráfica 1. Porcentaje de los pacientes con ESCD y ESCL



Gráfico 2. Edad por rangos

	Media	DE
Edad	55.9	16.49
Edad al diagnóstico	46.9	16.0
Evolución de ES	9.0	8.2

TABLA 1. Edad media de la población en general al momento del estudio, la edad al diagnóstico de ES y el tiempo de evolución del padecimiento

De la población en general se encontró una prevalencia de tabaquismo del 38.1%, de hipertensión arterial sistémica del 38.1%, dislipidemia del 28.6%, Diabetes Mellitus del 11.9% y síndrome de Sjögren secundario del 14.3%.

Datos demográficos		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ESCD	5	11.9%
ESCL	37	88.1%
Tabaquismo	16	38.1%
HTAS	16	38.1%
Dislipidemia	12	28.6%
DM2	5	11.9%
Síndrome Sjögren	6	14.3%

TABLA 2. Datos demográficos de la población general del estudio

De las manifestaciones clínicas de la población del estudio encontramos que el 95 % presentó fenómeno de Raynaud, úlceras digitales un 23.8%, telangiectasias un 76% y la afección cutánea valorada por escala de Rodnan tuvo una media de 10.5 puntos con desviación estándar de 8.3.

	Frecuencia	Porcentaje
F. Raynaud	40	95.2%
Úlceras digitales	10	23.8%
Telangiectasias	32	76.2%

TABLA 3. Manifestaciones clínicas de la población en general

	Media	D. E.
Rodnan	10.57	8.3

TABLA 4. Afección cutánea evaluada por escala de Rodnan

Se valoró la afección a órganos de los pacientes estudiados para lo cual se presenta una tabla especificando cada alteración del órgano involucrado así como gráfica de la frecuencia de órganos afectados

Órgano afectado	Frecuencia	Porcentaje
GASTROINTESTINAL	22 pacientes	52.4%
Cirrosis hepática	11	26.2%
Esófago retencionista	6	14.3%
Cirrosis biliar primaria	2	4.8%
Esófago retencionista y sangrado de tubo digestivo	2	4.8%
Cirrosis hepática y sangrado de tubo digestivo	1	2.4%
NEUROLÓGICO	7 pacientes	16.7%
Neuropatía periférica	7	16.7%
CARDIACO	15	35.7%
HAP	7	16.7%
HAP e insuficiencia valvular y disfunción diastólica	2	4.8%
Cardiopatía hipertensiva	2	4.8%
Cardiopatía isquémica	1	2.4%
Disfunción diastólica	1	2.4%
HAP e insuficiencia valvular	1	2.4%
HAP y disfunción diastólica	1	2.4%

PULMONAR	13	31.0%
Fibrosis intersticial	9	21.4%
Neumopatía restrictiva	3	7.1%
EPOC	1	2.4%
RENAL	5	11.9
ERC	2	4.8%
Glomerulonefritis focal y segmentaria	1	2.4%
Nefritis proliferativa	1	2.4%
Nefropatía de cambios mínimos	1	2.4%

TABLA 5. Afección a órganos y especifica las alteraciones presentadas



GRÁFICO 3. Afección a órganos

Del total de pacientes estudiados se revisaron resultados de anticuerpos antinucleares, y un 52.4% presentó un patrón de inmunofluorescencia centromérico, nucleolar en un 16.7% y moteado fino en un 14.3%, solo 8 de los pacientes tenía reporte positivo de anticuerpos anticentrómero o anti SCL-70

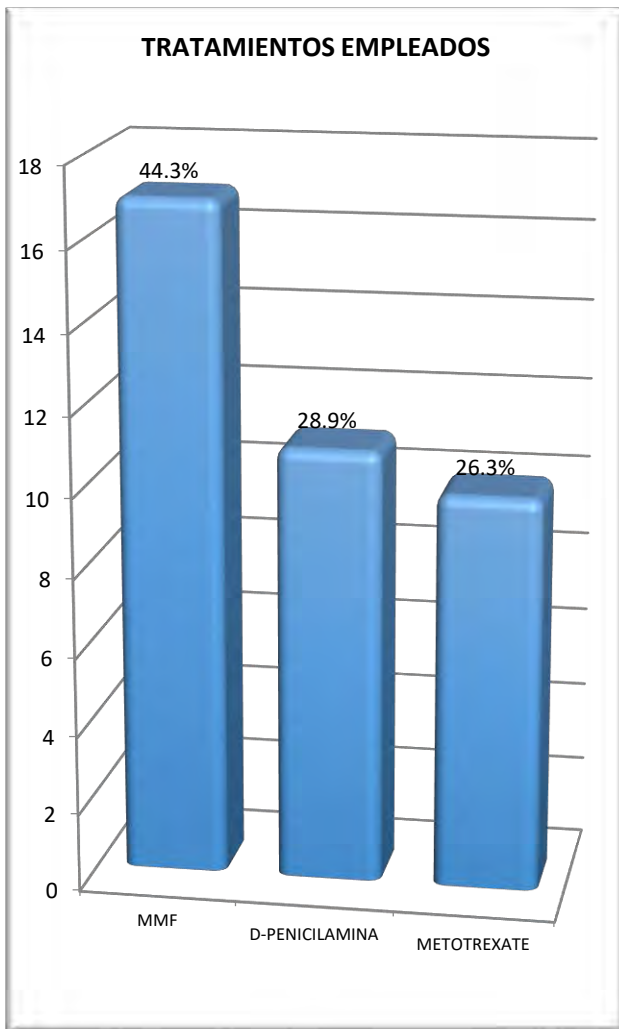
ANA	Frecuencia	Porcentaje
Centromérico	22	52.4%
Nucleolar	7	16.7%
Moteado fino	6	14.3%
Otros	7	16.7%

TABLA 6. Patrones de inmunofluorescencia

	Frecuencia	Porcentaje
AC Anticentrómero	5	11.9%
Anti SCL-70	3	7.1%

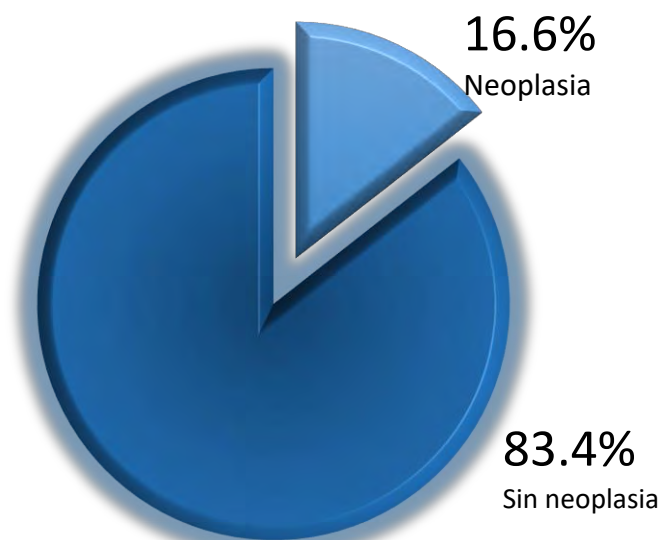
TABLA 7. Reportes de anticuerpos específicos de ES

De los tratamientos empleados para ES el más frecuentemente utilizado fue micofenolato, seguido de D-penicilamina y metotrexate, como se muestra en la siguiente gráfica

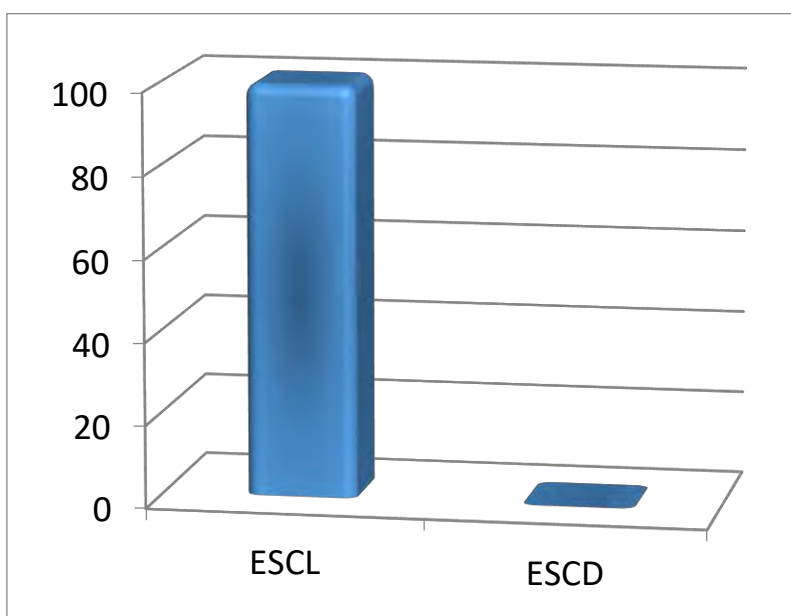


Gráfica 4. Medicamentos utilizados en los pacientes con ES

Del total de pacientes con Esclerosis sistémica; 6 pacientes, lo cual representa un 16.6% presentaron neoplasia. De los cuales el 100% fue del sexo femenino y de los 6 pacientes con neoplasia el 100% fue esclerosis sistémica variedad cutáneo limitada



Gráfica 4. Porcentaje de pacientes con esclerosis sistémica que presentaron neoplasia



Gráfica 5. Variedad de esclerosis en los pacientes que desarrollaron neoplasia

En total se encontraron 11 neoplasias en 7 pacientes, debido a que 3 pacientes desarrollaron múltiples neoplasias. Siendo los tumores sólidos los de mayor frecuencia y de ellos el cáncer de mama se presentó en 3 pacientes, 2 de ellas de manera metacrónica con otras neoplasias.

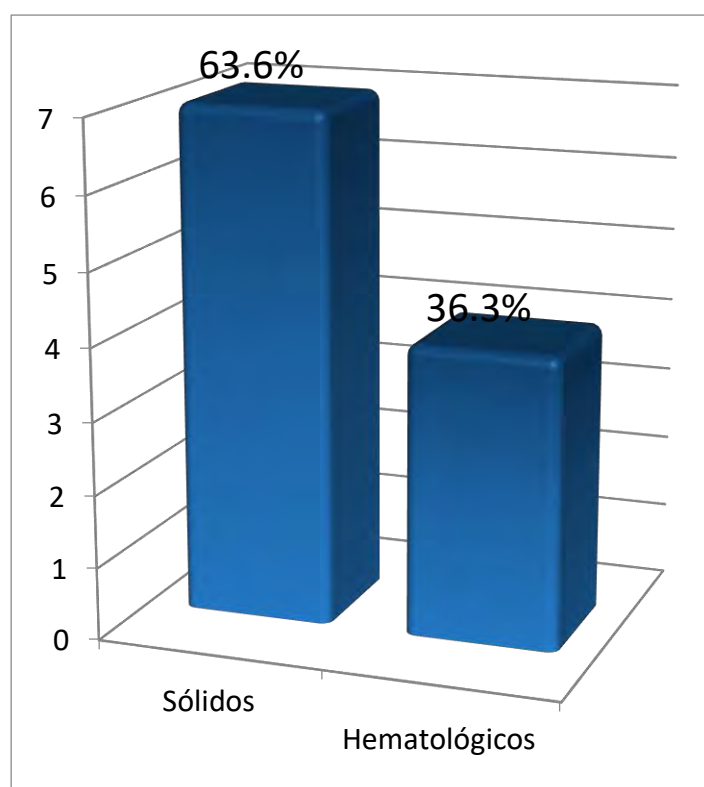
Paciente 1. Cáncer de tiroides / Linfoma de células grandes / Colangiocarcinoma

Paciente 2. Cáncer de mama y mieloma múltiple

Paciente 3. Cáncer de mama y cáncer de vejiga

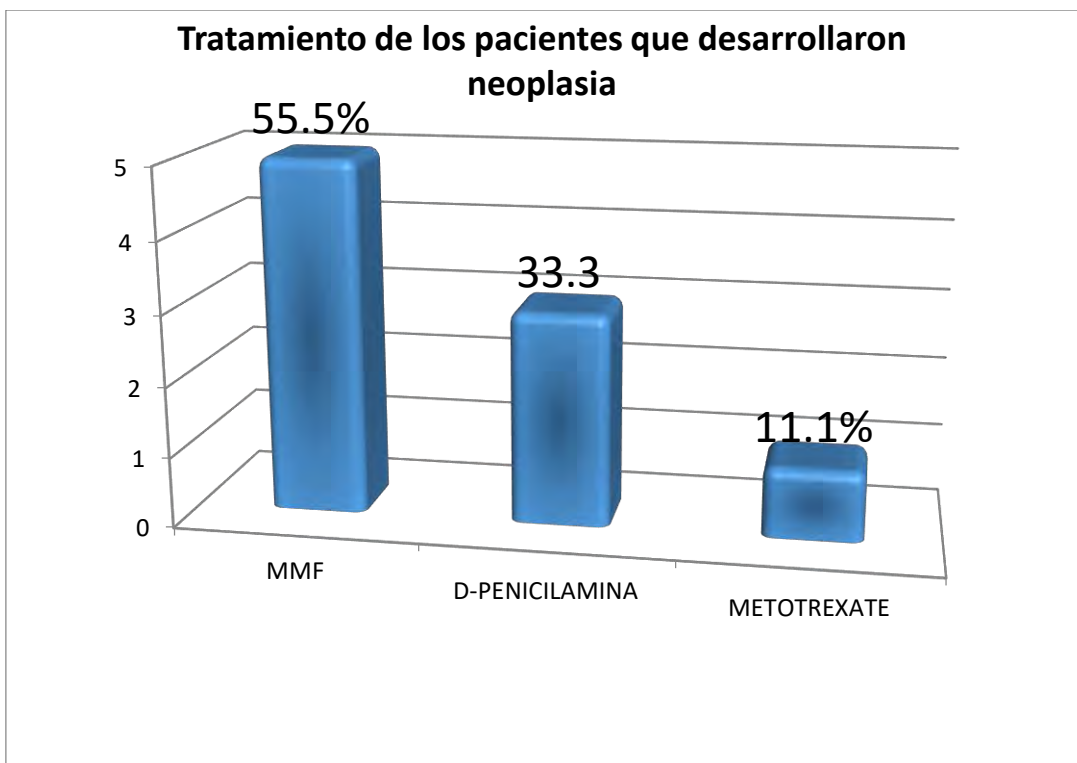
NEOPLASIA	CASOS n=11
Cáncer de mama	3
Cáncer de ovario	1
Colangiocarcinoma	1
Cáncer de vejiga	1
Cáncer de tiroides	1
Mieloma múltiple	1
Linfoma de células grandes	1
Linfoma No Hodgking	1
Linfoma Hodgking	1

TABLA 8. Neoplasias desarrolladas



GRÁFICA 6. Frecuencia de tumores sólidos Vs hematológicos

Del tratamiento recibido por los pacientes que desarrollaron neoplasias el más frecuentemente administrado fue el ácido micofenólico, seguido de D-penicilamina y metotrexate, frecuencias similares a las de la población general de ES



GRÁFICA 7. Tratamiento administrado a los pacientes con ES que desarrollaron neoplasia

La media del tiempo ocurrido entre el diagnóstico de ES y malignidad fue de: 3 años con DE 5.2 (mínima 1 año, máximo 15 años)

En este estudio se encontró una mayor relación de neoplasias sólidas versus hematológicas en pacientes con ES a diferencia de lo que se encuentra documentado en algunos reportes publicados. Asimismo encontramos dos eventos de cáncer de mama que el cáncer de mayor prevalencia en la población sana por lo que podemos concluir que estos casos son debidos a la epidemiología incrementada de este padecimiento.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

De los 42 pacientes con esclerosis sistémica estudiados el 100% fueron del sexo femenino, por lo que en este estudio no se pudo valorar el sexo como factor de riesgo, y estamos evaluando a un grupo de pacientes que en promedio llevan una evolución de 9 años con ES que fue factible para hacer un análisis de las afecciones a órganos que han presentado. La variedad cutánea fue la predominante, y como antecedentes patológicos encontramos un tabaquismo en el 38.1% de los pacientes que para el objetivo de este estudio sí representa un factor de riesgo.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, el fenómeno de Raynaud se manifestó casi en la totalidad de pacientes, la afección cutánea registrada en los expedientes según el score de Rodnan refleja un promedio bajo y puede encontrarse sesgado por el método con el que se obtuvo la información.

La frecuencia con la que se detectó afección a órganos estuvo incrementada concordando con los reportes de la literatura, siendo el aparato gastrointestinal el más comúnmente afectado, encontramos una prevalencia de HAP elevada y la afección renal se vio poco comprometida corroborando la evidencia publicada en la que citan que el riñón está cada vez menos involucrado con las causas de muerte en ES.

Para realizar el diagnóstico de ES se utilizan apoyos diagnósticos, por lo que todos los pacientes cuentan con anticuerpos antinucleares y la más de la mitad se encontró con un patrón de inmunofluorescencia centromérico pero solo una población baja (8 pacientes) tienen positividad para anti SCL-70 / anticuerpos anti centrómero debido a que no se realizó el estudio.

La prevalencia de neoplasias en la esclerosis sistémica (ES) se estima entre 3 y 11% y en este estudio encontramos una prevalencia de 16.6% la cual se encuentra incrementada sobre los reportes publicados, asimismo encontramos que los pacientes que desarrollaron neoplasia fueron los que tenían ESCL y no ESCD que es la que representa un factor de riesgo para el desarrollo de las mismas. Según la literatura las más frecuentes son: pulmón, mama, hepático, linfoma no Hodgkin y tumores de piel no melanocíticos y en nuestro estudio tuvimos una prevalencia superior de los tumores sólidos versus los hematológicos.

La asociación de tumores y esclerodermia se ha propuesto en relación a mecanismos tales como el incremento en mediadores activos de células cancerígenas como el TGF beta lo cual resulta en cambios en la piel compatibles con esclerodermia, otra hipótesis está basada en el trigger autoinmune por la expresión de reacciones cruzadas entre antígenos de la enfermedad autoinmune primaria y las células tumorales.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de tumores en pacientes con ES encontramos el inicio tardío de la enfermedad, ES variedad cutáneo difusa, el sexo masculino, exposición a sílice, presencia de fibrosis, asociación con anticuerpos RNA polimerasa III y el uso de inmunosupresores en particular ciclofosfamida que está asociada a desarrollo de cáncer de vejiga y neoplasia linforeticular en este trabajo no encontramos asociación, el cáncer de vejiga

reportado no tuvo relación con el fármaco y el tratamiento utilizado en los pacientes que desarrollaron neoplasias, fue similar al de la población en general y no podemos establecer algún fármaco como factor de riesgo.

En las asociaciones con cáncer de mama se ha reportado un OR entre 1.02-2.6 en el presente estudio de las 11 neoplasias reportadas, 3 fueron cáncer de mama y surge la interrogante si se encuentra alguna variedad génica o mecanismo patogénico que incremente esta relación o simplemente se explique por ser la neoplasia de mayor prevalencia en el sexo femenino.

Existen en la literatura 8 casos reportados de ES en asociación con múltiples neoplasias primarias metacrónicas. En pacientes oncológicos, la incidencia de primarios múltiples es de 4-12% (56% 2 tumores, 6% 3 tumores, 0.5% 4 tumores o más) y no existen reportes de incidencia de neoplasias múltiples y ES, aunque no fue objetivo de este trabajo tuvimos una frecuencia significativa de tumores múltiples primarios, que dejan oportunidad para seguir investigando los factores de riesgo y el incremento de estas neoplasias en pacientes con ES

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En comparación con lo reportado en la literatura, nosotros encontramos una prevalencia superior de neoplasias en pacientes con ES y aunque carecemos de bases fisiopatológicas que expliquen el mecanismo por el que ocurre esta asociación, logramos establecer que la ES también representa un factor de riesgo para desarrollo de neoplasias en nuestro centro hospitalario.

Las neoplasias más frecuentemente encontradas fueron sólidas, siendo 3 de ellas cáncer de mama, en este sentido la literatura no es concluyente para establecer la neoplasia con mayor relación.

En la literatura solo existen ocho reportes de casos de tumores primarios múltiples y esclerosis sistémica, y en el actual estudio identificamos 3 casos de tumores metacrónicos que no están claramente relacionados con los factores de riesgo descritos en la literatura sin embargo el nivel de evidencia es bajo y debemos continuar con investigaciones de mayor significancia clínica.

Se requieren de más estudios para profundizar sobre los factores de riesgo predisponentes para la formación de neoplasias asociadas a ES y de esta manera identificar la asociación de la misma como un factor predisponente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Varga J. *Esclerosis Sistémica (Esclerodermia)*.; 2013. doi:10.1016/B978-84-8086-971-3/00275-8.
2. *International Agency for Research on Cancer [IARC]. (2015). Agents classified by the IARC monographs, volumes, 1-114. Recuperado el 13 de enero de 2016, de: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>*
3. Pearson JE, Silman AJ. Risk of cancer in patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 697-699.
4. Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1602-161.
5. Rho H, Oeser A, Raggi P, Stein CM. NIH Public Access. *Lupus*. 2010;18(9):799-806. doi:10.1177/0961203309103582.Adipocytokines.
6. Nitache A. Raynaud, digital ulcers and calcinosis in scleroderma. *Reumatol Clin* 2012; 8:270-7.
7. Kaşifoğlu T et al. Risk factors for malignancy in systemic sclerosis patients *Clin Rheumatol*. 2016 Jun;35(6):1529-33
8. Shaah A. et al. Cancer and scleroderma: a paraneoplastic disease with implications for malignancy screening *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Nov;27(6):563-70
9. Galluccio F, Walker UA, Nihtyanova S, et al. Registries in systemic sclerosis: A worldwide experience. *Rheumatology*. 2011;50(1):60-68. doi:10.1093/rheumatology/keq355.
10. Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37(4):223-235. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.05.003.

11. Johnson SR. New ACR EULAR guidelines for systemic sclerosis classification. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(5):1-8. doi:10.1007/s11926-015-0506-3.
13. Masui Y, Asano Y, Shibata S, et al. Neoplasia in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2012;26(3):354-360. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04077.x.
14. Raja J, Denton CP. Cytokines in the immunopathology of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol.* 2015;37(5):543-557. doi:10.1007/s00281-015-0511-7.
15. Namer IJ, Karabudak R, Zileli T, et al: Peripheral nervous system involvement in Behcet's disease. Case report and review of the literature. *Eur Neurol* 1987;26:235-4
16. Ami. A. Shah et al: Cancer and systemic sclerosis. *Curr Opin* 2011;23 (6) 530-535
17. Jammie Bames and Maureen D.Mayes Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin* 2012, 24: 165-170
18. Mandana Nikpour and Murray Baron. Mortality in systemic sclerosis: lessons learned from population-based and observational cohort studies. *Curr Opin.* 2014, 26: 131-137
19. Martina Bonifazi et al. Systemic sclerosis and cancer risk: systematic review and metaanalysis of observational studies, *Rheumatology* 2013; 52: 143-154
21. Giacomo de Luca et al. tumour-associated antigens in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease: association with lung involvement and cancer risk. *Rheumatology* 2015;54:1991-1999

ANEXOS.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

“PROTOCOLO DE ESTUDIO: PREVALENCIA DE NEOPLASIAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA DEL C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE”

Fecha: _____

Nombre (Iniciales del paciente): _____ Expediente: _____ Sexo: _____
Edad: _____

Peso: _____ Talla: _____

Enfermedades crónico-degenerativas:

HTAS: _____ Diabetes Mellitus: _____ Tabaquismo: _____

Dislipidemia o uso de estatinas: _____

Edad al diagnóstico de ES: _____

Tratamiento: _____ Esteroides: _____

Afección a órganos:

Pulmonar

Renal

Cardiaco

Neurológico

Gastrointestinal

Rodnan: _____

Síndrome de Sjögren secundario: _____

Neoplasias: _____