



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

Prevalencia de cáncer asociado al tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FARMEb) en pacientes con enfermedad reumatológica del Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”.

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA (REUMATOLOGÍA)

ALUMNA:

Dra. María Rosa Chávez Martínez

Médico Residente del curso de especialización en Reumatología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”.

ASESOR:

Dr. Adolfo Camargo Coronel.

Médico Especialista en Reumatología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”.

Ciudad Universitaria, CD. MX, agosto del 2023.



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.

Prevalencia de cáncer asociado al tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FARMEb) en pacientes con enfermedad reumatológica del Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez".

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS

UMAЕ HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"




11 AGO 2023



DIRECCION DE EDUCACION
INVESTIGACION EN SALUD


VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAЕ HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI


DOCTOR

JOSÉ RAMIRO HERNÁNDEZ VÁSQUEZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD


DOCTOR

ADOLFO CAMARGO CORONEL
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
TUTOR DE TESIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Viernes, 30 de diciembre de 2022**

Dr. Adolfo Camargo Coronel

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Prevalencia de cáncer asociado al tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FARMEb) en pacientes con enfermedad reumatológica del Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"**. que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2022-3601-249

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

ATENTAMENTE

Dr. José Luis Martínez Ordaz
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

RESUMEN.....	5
MARCO TEÓRICO.....	8
JUSTIFICACIÓN.....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
OBJETIVO.....	13
HIPÓTESIS.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
DISEÑO DEL ESTUDIO:.....	13
ASPECTOS ÉTICOS.....	18
RECURSOS E INFRAESTRUCTURA.....	19
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	25
BIBLIOGRAFÍA:.....	27

RESUMEN

Introducción: Las opciones de tratamiento actualmente disponibles para las enfermedades reumatológicas incluyen fármacos con diferentes mecanismos de acción, dentro de las opciones terapéuticas están los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FARMEb) que han demostrado evidencia ante la eficacia y seguridad para disminuir la actividad de la enfermedad, y pueden ser considerados como el tratamiento de primera línea de acuerdo con la individualización del paciente por el médico reumatólogo. En una revisión sistemática de EULAR 2019 acerca de la seguridad de FARMEb en pacientes con artritis reumatoide, se encontró evidencia en la que se señala que no hay aumento de neoplasia maligna en relación con la población general, excluyéndose el cáncer de piel no melanoma (CPNM), sin embargo, de acuerdo la clase del FARMEb el riesgo de malignidad conferido es distinto y la seguridad de cada fármaco asociado con el perfil del paciente es importante para la toma de decisiones por parte del médico.

Objetivo: Determinar la prevalencia de cáncer asociado al tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FARMEb) en pacientes con enfermedad reumatológica, de la consulta externa de reumatología en Hospital de especialidades Siglo XXI.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional retrolectivo con pacientes mayores de 18 años y diagnóstico establecido de acuerdo con ACR/EULAR correspondiente a cada enfermedad reumatológica en seguimiento por la consulta externa de reumatología y que han recibido tratamiento con algún FARMEb en

Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México en el periodo de tiempo de junio 2017 a junio 2022; se recolectara información personal de cada paciente incluyendo factores de riesgo, información acerca del tratamiento y para los casos con cáncer se valorara el año de inicio y con qué tipo de FARMEb se otorgó como tratamiento. Recursos e infraestructura: Se llevará a cabo la recolección de datos por medio de los expedientes físicos y electrónicos de los pacientes seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión por parte de dos investigadores. Los datos se almacenarán en sistema Excel en sistema operativo de Microsoft Windows 10.

Resultados: De 172 pacientes, 109 son mujeres y 63 son hombres, el 6.39% de los pacientes presentaron algún tipo de cáncer, la mayoría localizados a nivel de cabeza y cuello y el FARMEb que usaban los pacientes fueron adalimumab y abatacept en el mismo porcentaje del 27.27%.

Conclusión: La prevalencia de cáncer en pacientes con enfermedades reumatológicas y que están en tratamiento con FARMEb fue de 11 pacientes representando el 6.39% del total de pacientes incluidos, los medicamentos que usaban los pacientes fueron adalimumab y abatacept con mayor frecuencia. Se requieren estudios epidemiológicos más grandes, con seguimiento por largo tiempo para confirmar estos hallazgos.

1. Datos del Alumno	
Apellido paterno	Chávez
Apellido materno	Martínez
Nombres	María Rosa
Teléfono	5530555435
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad/Escuela	Facultad de Medicina
Carrera/Especialidad	Reumatología
No de Cuenta	520230026
Correo electrónico	rosa2594@gmail.com
2. Datos de los tutores Tutor principal	Dr. Adolfo Camargo Coronel Especialista en Reumatología Medico adscrito de Reumatologia en Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI Teléfono: 5556276900 Ext 21544. E-mail: adolfo_camargo@yahoo.com.mx
3. Datos de la tesis	
Título	Prevalencia de cáncer asociado al tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FARMEb) en pacientes con enfermedad reumatológica del Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez".
No de páginas	29
Año	2023
No. De registro	R-2022-3601-249

MARCO TEÓRICO

Título: Prevalencia de cáncer asociado al tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FARMEb) en pacientes con enfermedad reumatológica del Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”.

Las enfermedades reumatológicas cursan fisiopatológicamente con un proceso autoinflamatorio y autoinmune con evolución crónica, para lo que se han empleado diferentes clases de FARMEb según sus mecanismos de acción incluyen: inhibidores de factor de necrosis tumoral (antiTNF), como: Etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol; inhibidor de activación de células T (abatacept), antagonistas del receptor de interleucina (IL-6: tocilizumab y sarilumab), anti linfocitos CD20 (rituximab), inhibidor de IL-1 (anakinra)¹ La mayoría de estos fármacos, especialmente el antiTNF, han sido objeto de estudios que evalúan el riesgo de cáncer incidente y recurrente en pacientes y la mayoría de los estudios se centran en artritis reumatoide.

En el modelo de inmunovigilancia tumoral, elementos del sistema inmunitario innato y adaptativo protegen al huésped eliminando las células transformadas²; se ha demostrado evidencia entre la relación del sistema inmunológico y el riesgo de cáncer en modelos humanos y animales. En humanos, se observa un mayor riesgo de varios tipos de cáncer en pacientes con enfermedades inflamatorias, deficiencias inmunitarias primarias, deficiencias adquiridas, o con tratamientos utilizados para suprimir inflamación en pacientes con diversos trastornos inflamatorios o para el injerto de órganos.³ Dado que los FARMEb interfieren con el sistema inmunitario, y

en la competencia inmunitaria en el desarrollo y el resultado del cáncer ⁴ se ha expresado la preocupación de que los FARMEb puedan impedir la vigilancia inmunitaria del huésped contra los cánceres emergentes o acelerar el crecimiento de los cánceres existentes, y tienen efectos a corto y largo plazo sobre los riesgos de cáncer.⁵

Para los antiTNF los primeros metaanálisis de ensayos fundamentales sugirieron un posible aumento en el riesgo de cáncer dentro de unos meses, sin embargo metaanálisis posteriores a lo largo del tiempo y la mayoría de los estudios observacionales no han encontrado evidencia de un aumento en el riesgo general de cáncer con antiTNF, aunque la mayoría de los estudios son relativamente cortos con una duración aproximada de 3 años, con pocos estudios de seguimiento con la valoración del riesgo a largo plazo⁶, un estudio prospectivo de riesgo de cáncer a corto y largo plazo con FARMEb y FARMES (fármacos antirreumáticos modificadores la enfermedad sintéticos específicos) con un seguimiento de 17 años, los antiTNF no mostraron estar relacionados con un mayor riesgo de cáncer en general, sin embargo al momento es un resultado tranquilizador pero en tanto a los riesgos relativos se describieron varias asociaciones estadísticamente significativas para el cáncer urinario y cáncer de vías respiratorias con los antiTNF, rituximab y abatacept⁷, esto es preocupante ya que desde el punto de vista de la inducción y vigilancia del cáncer, los plazos pertinentes pueden ser mucho más largos. Para los FARMEb que no son antiTNF, los datos de seguridad disponibles se basan en datos de programas de ensayos clínicos y cohortes de observación, con tiempos de seguimiento aún más cortos que los disponibles para los antiTNF.

En una cohorte en Estados Unidos en el que se estudió el riesgo de neoplasia cervical con 14,729 mujeres con el diagnóstico de artritis reumatoide en las que se inició tratamiento con FARMEb y FARMEs siendo más del 92% antiTNF, de estos el etanercept fue el antiTNF más utilizado, y 40 % de los que comenzaron un FARMEs tomaron metotrexato. La tasa de incidencia de displasia cervical de alto grado o cáncer de cuello uterino por 1000 años-persona fue de 1,59 en las que comenzaron un FARMEb y de 1,21 en las que comenzaron un FARME no biológico. Aunque este estudio tiene la fortaleza de una muestra grande, la limitación va encaminada al tiempo corto, con un seguimiento de 2 años y además no se hizo distinción y separación de los factores de riesgo en las mujeres para una neoplasia cervical, por lo tanto, no se puede determinar el riesgo de displasia cervical de alto grado o cáncer de cuello uterino asociado con el uso de un FARMEb solo. ⁸

Recientemente, Kim et al. llevó a cabo un estudio de cohortes utilizando tres grandes bases de datos de EE. UU. para examinar la tasa de neoplasias malignas incidentes, excluyendo el cáncer de piel no melanoma (CPNM) llevado a cabo en 13,102 pacientes con artritis reumatoide tratados con tocilizumab frente a 26,727 pacientes que iniciaron el tratamiento con otros fármacos biológicos, el riesgo de neoplasias malignas incidentes, excluyendo CPNM, fueron similares en las tres bases de datos, con un HR combinado de 0,98 (IC del 95 %: 0,80–1,19) en tocilizumab versus antiTNF.⁹ Sin embargo hay datos observacionales que sugieren que los medicamentos antiTNF podrían contribuir al riesgo de CPNM en pacientes con artritis inflamatoria. ¹⁰

Aunque pocos estudios observacionales han encontrado un aumento del riesgo de cáncer de piel, particularmente CPNM ¹¹ y cáncer de piel de células escamosas ¹² con FARMEb, mientras que otros estudios de cohortes no han informado tal asociación, si no que al contrario no han resultó en un aumento general del riesgo de neoplasias malignas, infecciones o enfermedades autoinmunes en comparación.¹³ En un ensayo clínico de abatacept vía intravenosa y subcutánea, se encontró que las tasas de incidencia de eventos de seguridad (incluida la malignidad) eran similares en los grupos de abatacept y placebo, sin embargo, una limitación importante de este análisis es el seguimiento a corto plazo¹⁴ en otro estudio observacional con seguimiento de 2007 a 2017 se comparó los casos de cáncer confirmados en pacientes con artritis reumatoide expuestos a abatacept con los informados en pacientes con artritis reumatoide expuestos a otros FARMEb, el uso de abatacept no se asoció con un mayor riesgo de presentar cáncer en general y el análisis por sitios de cáncer específicos mostraron un regresión objetiva regresiva (ROR) significativamente mayor para el melanoma [1,58 (IC del 95 %: 1,17, 2,08)], pero no para otros sitios de cáncer específicos.¹⁵ En otros estudios se observó un pequeño aumento estadísticamente significativo en el desarrollo de cáncer para la exposición a abatacept, mientras que no aumentaron el riesgo de cáncer para rituximab, tocilizumab o tofacitinib, en comparación con FARMEcs o antiTNF. ¹⁶

Los estudios sobre la asociación de rituximab y neoplasias malignas han sido de igual forma pocos y en su mayoría con resultados a corto plazo sin riesgo. En una cohorte sueca con 1,074 neoplasias malignas hematológicas o sólidas invasivas,

excluyendo CPNM, un cociente de riesgos instantáneos ajustado de 0,86 (IC del 95 %: 0,73–1,03) en comparación con los pacientes tratados con FARMEs en pacientes que iniciaban rituximab ¹². En un estudio exhaustivo de las tasas de informes de malignidad a largo plazo desde 2006, con un seguimiento de hasta 11 años en pacientes tratados con rituximab para la artritis reumatoide, no se encontró un mayor riesgo de neoplasias malignas en pacientes tratados con rituximab, el cáncer de mama fue el evento maligno informado con mayor frecuencia en la base de datos de seguridad de rituximab, así como en el programa de ensayos clínicos, pero las tasas no difirieron de las de la población general de adultos con AR. ¹⁷

Existe preocupación con respecto a un supuesto aumento del riesgo de infecciones y tumores malignos con el tratamiento con FARMEb debido a los impactos de estas terapias en el sistema inmunitario. De acuerdo con los metaanálisis de asociación de neoplasias malignas y FARMEb la mayoría tienen alta heterogeneidad no pudieron estudiarse adecuadamente debido al pequeño número de ensayos y la escasez de datos a largo plazo con algunos FARMEb como certolizumab o infliximab, esto sigue siendo una limitación importante para poder describir completamente el riesgo de neoplasias maligna. ¹⁸

JUSTIFICACIÓN

El uso generalizado y creciente de los FARMEb al demostrar su eficacia como terapia inicial o alternativa en las enfermedades reumatológicas y que ha resultado en una adecuada respuesta al tratamiento con disminución de la actividad de la enfermedad, además del aumento en la disponibilidad en centros médicos existe la preocupación de que la inmunomodulación pueda alterar el riesgo y la progresión

del cáncer, los datos disponibles sobre el uso de estas terapias tal como se usan en la práctica clínica y los riesgos de cáncer son limitados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de cáncer asociado al tratamiento con FARMEb en pacientes con enfermedad reumatológica de la consulta externa de Reumatología en Hospital de especialidades Siglo XXI, de junio 2017 a junio 2022?

OBJETIVO

Determinar la prevalencia de cáncer asociado al tratamiento con FARMEb en pacientes con enfermedad reumatológica de la consulta externa de Reumatología en Hospital de especialidades Siglo XXI.

HIPÓTESIS

Nula: No existe aumento de la prevalencia de cáncer asociado al tratamiento con FARMEb en pacientes con enfermedad reumatológica.

Alternativa: El tratamiento con FARMEb se asocia a un aumento en la prevalencia de cáncer en pacientes con enfermedades reumáticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

El protocolo de investigación se realizará en la biblioteca de Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Por la maniobra del investigador: Observacional.

Por el número de mediciones: Transversal.

Por la recolección de datos: Retrolectivo.

Por la dirección del estudio: Retrolectivo.

Por el diseño: Transversal analítico.

Población y tamaño de muestra: Se incluirán pacientes mayores de 18 años que se encuentren dentro de una base de datos, y que tengan diagnósticos establecido de acuerdo con ACR/EULAR correspondiente a cada enfermedad reumatológica y que se encuentran en seguimiento por la consulta externa de reumatología en Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México y que han recibido tratamiento con algún FARMEb en un periodo comprendido de junio 2017 a junio 2022

Criterios de inclusión:

- Se incluirán pacientes mayores de 18 años con criterios de enfermedad reumatológica de acuerdo con ACR/EULAR correspondiente
- Pacientes que se encuentran en seguimiento por la consulta externa de reumatología en Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Pacientes que recibieron por lo menos una dosis de FARMEb.

Criterios de exclusión:

- Pacientes mayores de 18 años que no cumplan con los criterios diagnósticos de enfermedad reumatológica de acuerdo con ACR/EULAR correspondiente
- Pacientes con diagnóstico de cáncer al inicio o de recién diagnóstico del tratamiento con FARMEb.
- Pacientes que reciben tratamiento con FARMEb del tipo anti CD20 (rituximab)
- Mujeres embarazadas.

Criterios de eliminación

- Paciente que posterior a aplicación de FARMEb no tuvieron seguimiento.
- Pacientes con datos incompletos en el expediente físico o electrónico.

Procedimientos:

Se seleccionaran a los pacientes que han recibido tratamiento con FARMEb de una base de datos de la consulta externa de reumatología, identificando a los pacientes con los criterios de inclusión y se recolectara del expediente información personal de cada paciente, factores de riesgo individuales, información acerca del inicio del tratamiento, que FARMEb se indicó, dosis establecida y cuantas dosis recibió en total, por cuanto tiempo y si continua con el tratamiento, además de identificar los casos de pacientes con desarrollo de cáncer de lo cual se recolectará la información del año de diagnóstico y posterior a cuánto tiempo del inicio del FARMEb y con qué tipo de FARMEb se relacionó. Se identificarán las variables y se procederá a calcular la prevalencia de los pacientes con cáncer asociado al uso de FARMEb.

- Variables dependientes
 - Cáncer.

Definición conceptual: Crecimiento de células anormales de forma descontrolada.

Definición operacional: Pacientes con diagnóstico de cáncer y que tipo de cáncer se asoció al inicio del tratamiento con FARMEb.

Escala de medición: Cuantitativa discreta y cualitativo.

- Variables independientes
- Edad

Definición conceptual: Tiempo desde el nacimiento del paciente hasta la fecha actual

Definición operacional: Años cumplidos del paciente hasta la fecha actual.

Escala de medición: Cuantitativa discreta.

- Sexo

Definición conceptual: Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.

Definición operacional: Sexo con el cual se identifica a paciente en expediente.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

- FARMEb:

Definición conceptual: Agentes farmacológicos establecidos denominados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad de tipo biológicos.

Definición operacional: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad de tipo biológicos

Escala de medición: Cuantitativa

- AntiTNF (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol)

Definición conceptual: Biológicos que inhiben el factor de necrosis tumoral, aprobado para el tratamiento de enfermedades reumatológicas.

Definición operacional: Pacientes que recibieron antiTNF como tratamiento de enfermedades reumatológicas.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

- Rituximab

Definición conceptual: Biológico antiCD20, aprobado para el tratamiento de enfermedades reumatológicas.

Definición operacional: Pacientes que recibieron rituximab como tratamiento de enfermedades reumatológicas.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

- Tocilizumab

Definición conceptual: Biológico, inhibidor del receptor de interleucina 6.

Definición operacional: Pacientes que recibieron tocilizumab como tratamiento de enfermedades reumatológicas.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

- Enfermedad reumatológica:

Definición conceptual: Enfermedad autoinmune o antiinflamatoria con curso crónico.

Definición operacional: Pacientes con enfermedad reumatológica en los que se indicio tratamiento con FARMEb.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Análisis estadístico

Se utilizará estadística descriptiva, con medidas de tendencia central, y de dispersión acorde a la distribución de cada una de las variables. Las variables cuantitativas se mostrarán en número y en porcentaje, si son de distribución normal se mostrará media y desviación estándar y si son de distribución libre serán presentadas con la mediana.

ASPECTOS ÉTICOS

En este proyecto de investigación se apega a las normas de ética, el estudio es de riesgo bajo de acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el título II, Capítulo primario, artículo 17.

De acuerdo con el principio del secreto profesional se garantiza proteger el derecho del paciente a la confidencialidad de los datos obtenidos, así como de los resultados y se apegará a la Ley Federal de protección de datos personales.

Posibles beneficios: El beneficio de realizar el estudio es de forma indirecta al paciente, ya que proporcionara información que hasta el momento es indeterminada y que ayudara al médico a establecer medidas preventivas, indicación individualizada de acuerdo con factores de riesgo del paciente, y que si existe asociación con FARMEb y cáncer este disminuya.

Riesgo de la investigación: No se considera que el estudio tenga o conlleve al paciente a un posible riesgo.

El estudio no contemplará la inclusión de población vulnerable.

En este estudio no se realizará consentimiento informado previo a la inclusión del estudio.

De acuerdo con lo dispuesto en la Ley General de Salud (Reforma DOF 02-04-2014) en su artículo 41bis el protocolo se someterá a juicio del comité nacional de ética e investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social para su aprobación o formulación de las recomendaciones de carácter ético que correspondan.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

Medico residente Maria Rosa Chávez Martínez. Residente del curso de especialización en Reumatología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México. Sera el que llevará a cabo la recolección de datos por medio de los expedientes físicos y electrónicos de los pacientes seleccionados de la base de datos de acuerdo con los criterios de inclusión y de registrar los datos sistema excel en sistema operativo de Microsoft Windows 10

Dr. Adolfo Camargo Coronel. Médico Especialista en Reumatología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México. Se por parte del investigador encargado de recolectar esta información y los datos se almacenarán en sistema excel en sistema operativo de Microsoft Windows 10. Participara para el diseño, asesoría metodológica, análisis de los datos y la interpretación de los resultados

Financiamiento: Para este estudio no será necesaria la obtención de un financiamiento, debido a que los datos están en una base de datos del servicio de reumatología y que el diseño del estudio es retrospectivo.

Factibilidad: Este estudio es factible ya que se cuenta con todos los recursos para la recolección de datos, la metodología y el análisis y el residente en formación participara en la captura y análisis de datos correspondientes a la tesis en conjunto con medico adscrito colaborador a este proyecto de investigación.

RESULTADOS

Se obtuvo información de 172 pacientes, de los cuales 109 son mujeres y 63 son hombres, con una edad media de 54.8 años, la enfermedad reumatológica más frecuente en estos pacientes fue artritis reumatoide en el 63.37%, seguida de espondilitis anquilosante en el 30.81% y artritis psoriásica en el 4.06%; la mayoría de los pacientes se encontraban en tratamiento con antiTNF como etanercept (26.74%) y adalimumab (22.08%); inhibidor de IL-6 (tocilizumab) en el 11.62% y 8.13% de los pacientes recibieron tratamiento con abatacept. El 6.39% de los pacientes presentaron algún tipo de cáncer a lo largo de su seguimiento por reumatología. El resto de las características demográficas se muestran en la tabla 1.

Sexo	n (porcentaje o DE)
Mujer	109 (63.37%)
Hombre	63 (36.6)
Edad media (DE)	54.8 (\pm 13.56)
Enfermedad reumatológica	
Artritis reumatoide	109 (63.37%)
Espondilitis anquilosante	53 (30.81%)
Artritis psoriásica	7 (4.06%)
Enfermedad de Still	1 (0.58%)
Arteritis de Takayasu	1 (0.58%)
Dermatomiositis	1 (0.58%)
Tipo de FARMEb	

Adalimumab	38 (22.08%)
Etanercept	46 (26.74%)
Golimumab	11 (6.39%)
Infliximab	23 (13.37%)
Certolizumab	20 (11.62%)
Tocilizumab	20 (11.62%)
Abatacept	14 (8.13%)
Pacientes con cáncer	11 (6.39%)

Tabla 1. Características de los pacientes analizados. DE: Desviación estándar, FARMEb: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos.

De los paciente con diagnóstico de cáncer el 90.9 % son mujeres, el 90.90% de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide y el 9.09% con artritis psoriásica, la edad media al momento del diagnóstico de cáncer fue de 49.45, el tipo de cáncer que se presentó con mayor frecuencia fue a nivel de cabeza y cuello en el 45.45%, entre estos con mayor frecuencia en 2 casos fue localizado en tiroides ambos con diagnóstico histológico de carcinoma papilar de tiroides, uno de los pacientes además con recién diagnóstico de una segunda tumoración y se encuentra en seguimiento por cistoedema; 1 caso presentó cáncer en faringe, otro paciente presentó cáncer en laringe con recaída del mismo tipo de tumoración a los 3 años, y 1 caso de cáncer en cavidad oral (lengua); el 18.18% presento algún tipo de cáncer a nivel ginecológico con 1 caso de cáncer de mama y otro a nivel de vulva. Los otros tipos de cáncer (36.36%) que se diagnosticaron se catalogaron como misceláneos y fueron tumor cerebral de tipo glioma, adenocarcinoma gástrico, sarcoma y cáncer

renal. El 27.27% de los pacientes con cáncer tienen tratamiento con adalimumab y 27.27% con abatacept, seguido del uso de etanercept en el 18.18%, certolizumab 18.18%, y tocilizumab en el 9.09%, el tiempo entre el inicio del tratamiento con FARMEb y el diagnóstico de cáncer fue con una media de 7.27 (DE \pm 4.60) años, y a 4 pacientes se les retiró el tratamiento con FARMEb posterior al diagnóstico de cáncer. El tratamiento definitivo que recibieron los pacientes para el cáncer, en el 81% fue quirúrgico y el resto de los pacientes tuvieron otros tratamientos como quimioterapia, radioterapia, y se encuentran en seguimiento para vigilancia. Se recabaron otros datos de factores de riesgo como tabaquismo (27.27%) en el que se valoró si fuma o fumó alguna vez, el 9.09% tenían antecedente heredofamiliar de algún tipo de cáncer, como factor de riesgo ocupacional no se encontraron datos. A lo largo del seguimiento de los pacientes recibieron más de un FARMEb, se tomó como tiempo inicial la primera vez que recibió cualquier tipo de FARMEb (tabla 2).

Edad media al momento del diagnóstico (DE)	49.45 (\pm 6.72)
Sexo	
Hombre	1 (9.09%)
Mujer	10 (90.90%)
Tipo de cáncer	
Tumor de cabeza y cuello (faringe, laringe, toroides)	5 (45.45%)

Ginecológico	2 (18.18%)
Misceláneos	4 (36.36%)
Enfermedad reumatológica	
Artritis reumatoide	10 (90.90%)
Artritis psoriásica	1 (9.09%)
Tipo de FARMEb	
Adalimumab	3 (27.27%)
Etanercept	2 (18.18%)
Golimumab	0 (0%)
Infliximab	0 (0%)
Certolizumab	2 (18.18%)
Tocilizumab	1 (9.09%)
Abatacept	3 (27.27%)
Tiempo inicio del tratamiento y diagnóstico de cáncer. (DE)	7.27 años (\pm 4.60)
Otros factores.	
Antecedente heredofamiliar	1 (9.09%)
Tabaquismo	3 (27.27%)
Ocupacional	0 (0%)

Tratamiento	
Quirúrgico	9 (81%)
No quirúrgico	2 (18.18%)

Tabla 2. Pacientes con enfermedad reumatología y tratamiento con FARMEb con diagnóstico de cáncer (resultados representados en porcentaje y DE). DE: Desviación estándar, FARMEb: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos.

Los resultados obtenidos muestran que la frecuencia de cáncer es mayor en mujeres, la mayoría con artritis reumatoide, sin embargo, estos resultados se deben interpretar con cautela ya que artritis reumatoide es la enfermedad reumatológica con mayor prevalencia. El tratamiento con adalimumab y abatacept fueron los dos tipos de FAMEb con diferente mecanismo de acción que usaron los pacientes sin embargo un paciente con uso actual de abatacept previamente había estado en tratamiento con adalimumab, con enfermedad reumatológica y que la mayoría de este tipo de cáncer se encontraron a nivel de cabeza y cuello, esta población con diagnóstico de cáncer también tenía otros factores de riesgo como el tabaquismo.

DISCUSIÓN

En los pacientes con enfermedades reumatológicas se ha reportado un aumento de cáncer a lo largo de la evolución de la enfermedad. La asociación entre artritis reumatoide y malignidad se informó por primera vez en 1978 ¹⁹; en un metaanálisis se reportó que los pacientes con artritis reumatoide tienen un aumento moderado del riesgo (10 %) de malignidad general con respecto a la población general ²⁰, esto es importante ya que es la enfermedad reumatológica más frecuente y además en

nuestro estudio la mayoría de los pacientes tiene este diagnóstico. En un estudio reciente con un registro de mil pacientes se identificaron 271 pacientes con cáncer, la mayoría de los pacientes habían tenido exposición a abatacept y antiTNF lo que concuerda con los resultados en tanto al uso de este tipo de tratamiento con los pacientes a los que se les diagnosticó algún tipo de cáncer; y el tipo de cáncer más frecuente se relacionó con el de piel de tipo no melanoma y sólido como mama, seguido de pulmón, estos resultados fueron diferentes a los arrojados en nuestros pacientes.²¹

Nuestro estudio tuvo múltiples limitaciones como el tamaño de la muestra total y la mayoría de los pacientes tenían en diagnóstico de artritis reumatoide, por lo que no se pudo dividir la muestra en subgrupos diferentes de acuerdo a la enfermedad, obteniendo una muestra homogénea pero que limita con respecto a las demás enfermedades reumatológicas y la prevalencia de cáncer, además algunos pacientes usaron más de un FARMEb con diferente mecanismo de acción por lo que es difícil discernir entre el tipo de FARMEb, el tipo de cáncer y el tiempo de la primera dosis y el diagnóstico de cáncer.

CONCLUSIONES

La prevalencia de cáncer en pacientes con enfermedades reumatológicas y que están en tratamiento con FARMEb del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI fue de 11 pacientes representando el 6.39% del total de pacientes incluidos, los medicamentos que usaban los pacientes fueron adalimumab y abatacept en el mismo porcentaje del 27.27%, con una edad media entre el inicio del tratamiento y el diagnóstico de cáncer de 7.27 años (\pm 4.60). En

relación con la asociación de cáncer y uso de FARMEb, es difícil discernir entre los factores de riesgos que confiere la enfermedad reumatológica, factores de riesgo personales y agregado a esto el uso de los FARMEb, además hay nuevos fármacos para estas enfermedades de los cuales deberá valorar su seguridad a lo largo del tiempo. Se requieren estudios epidemiológicos más grandes, con seguimiento por largo tiempo para confirmar estos hallazgos

BIBLIOGRAFÍA:

1. Singh N, Li CI. Impact of rheumatoid arthritis and biologic and targeted synthetic disease modifying antirheumatic agents on cancer risk and recurrence. *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(3):292-299. doi:10.1097/BOR.0000000000000796)
2. enfermedad (Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002;3:991-8)
3. Lebec H, Ponce R, Preston BD, Iles J, Born TL, Hooper M. Tumor necrosis factor, tumor necrosis factor inhibition, and cancer risk. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(3):557-574. doi:10.1185/03007995.2015.1011778)
4. de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(1):24-37. doi:10.1038/nrc1782
5. Ponce RA, Gelzleichter T, Haggerty HG, et al. Immunomodulation and lymphoma in humans. *J Immunotoxicol* 2014;11:1-12
6. (Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment?. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3180-3189. doi:10.1002/art.24941
7. Viking Huss, Hannah Bower, Hjalmar Wadström, Thomas Frisell, Johan Askling, the ARTIS group, Short- and longer-term cancer risks with biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs as used against rheumatoid arthritis in clinical practice, *Rheumatology*, Volume 61, Issue 5, May 2022, Pages 1810–1818, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab570>
8. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, et al. Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Risk of High-Grade Cervical Dysplasia and Cervical Cancer in Rheumatoid Arthritis: A Cohort Study. *Arthritis*
9. Kim SC, Pawar A, Desai RJ, et al. Risk of malignancy associated with use of tocilizumab versus other biologics in patients with rheumatoid arthritis: A

- multi-database cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(2):222-228. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.03.002
10. (Mercer LK, Green AC, Galloway JB, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):869-874. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200622)
 11. Montastruc F, Renoux C, Dell'Aniello S, et al.. Abatacept initiation in rheumatoid arthritis and the risk of cancer. *Rheumatology.* 2019; 58 (4): 683-691. doi: 10.1093/rheumatology/key352.
 12. Wadström H, Frisell T, Askling J. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice. *JAMA Internal Medicine.* 2017; 177 (11): 1605-1612. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.4332.
 13. Ozen G, Pedro S, Schumacher R, Simon TA, Michaud K. Safety of abatacept compared with other biologic and conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: data from an observational study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):141. Published 2019 Jun 7. doi:10.1186/s13075-019-1921-z
 14. Simon TA, Soule BP, Hochberg M, et al. Safety of Abatacept Versus Placebo in Rheumatoid Arthritis: Integrated Data Analysis of Nine Clinical Trials. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1(4):251-257. Published 2019 May 29. doi:10.1002/acr2.1034
 15. de Germa S, Bagheri H, Despas F, Rousseau V, Montastruc F. Abatacept in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a world observational post-marketing study. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(9):2360-2367. doi:10.1093/rheumatology/kez604
 16. Xie W, Yang X, Huang H, Gao D, Ji L, Zhang Z. Risk of malignancy with non-TNFi biologic or tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of

- observational studies. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(5):930-937. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.08.007
17. Emery P, Furst DE, Kirchner P, Melega S, Lacey S, Lehane PB. Risk of Malignancies in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Rituximab: Analyses of Global Postmarketing Safety Data and Long-Term Clinical Trial Data. *Rheumatol Ther.* 2020;7(1):121-131. doi:10.1007/s40744-019-00183-6
 18. Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):149-156. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.02.007
 19. Isomäki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis.* 1978;31(11):691-696. doi:10.1016/0021-9681(78)90071-1
 20. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis [published correction appears in *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):100]. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):212. Published 2015 Aug 15. doi:10.1186/s13075-015-0728-9
 21. Castrejon, I., Collada, J. M., Perez-Garcia, C., Vela-Casasempere, P., Diaz-Torne, C., Bohórquez, C., Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to different biologic and targeted synthetic DMARDs in real-world clinical practice: data from a multicenter register, 2022; 31 POS1439