

5
24.

11244



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán

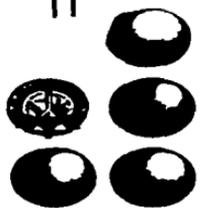
TUMORES SOLIDOS Y ENFERMEDADES REUMATICAS

TESIS DE POSGRADO
para obtener el título de:
LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA
p r e s e n t a

Dra. Sayonara de los Angeles Sandino López

Director de Tesis: Dr. Arnoldo Kraus Weissman

Asesor: Dr. Antonio R. Villa Romero



INNSZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F. 1996
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
MEXICO, D. F.



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.

Dedicatoria :

A mis padres

A mis maestros

que me han guiado

por la senda del conocimiento.

INDICE

Introducción	4
Objetivo	10
Pacientes y Métodos	10
1. Criterios de inclusión	11
2. Criterios de exclusión	11
3. Criterios de eliminación	12
4. Selección de los pacientes	12
5. Fuentes de datos	12
6. Variables	13
Análisis Estadístico	14
Resultados	16
Tablas	23
Discusión	24
Conclusiones	33
Bibliografía	35
Anexos	

INTRODUCCION

Muerto, su majestad. Muerto, mi Señor

Muerto, Reverendos Correctos, y Reverendos Malos de cada orden.

Muerto, hombres y mujeres, nacido con compasión Celestial en sus corazones.

Y agonizante así alrededor de nosotros cada día.

-Charles Dickens, Casa Yerma, 1852-53.

Esta magnífica cita proporciona un marco único en el éxito de la guerra emprendida contra el cáncer en los pasados 25 años (1).

Las enfermedades reumáticas constituyen un grupo cuya etiología aun no está determinada, a pesar de que se han identificado algunas características clínicas y de laboratorio específicas.

En los últimos 15 años, se ha reconocido un incremento en la incidencia de neoplasias malignas, con una presentación desproporcionada de los tumores linforeticulares, en pacientes que reciben medicamentos inmunosupresores para manejar algunas enfermedades que así lo requieren o como parte del tratamiento de receptores de órganos transplantados (1,2).

Diversos informes en la literatura sugieren una asociación entre las enfermedades reumáticas y el cáncer. Sin embargo, el riesgo de padecer una neoplasia en este grupo de pacientes no está definido, debido principalmente a dificultades de orden metodológico (2).

En las investigaciones realizadas se menciona un incremento en el riesgo de desarrollar neoplasias en pacientes con esclerosis generalizada progresiva (EGP) y artritis reumatoide (AR) cuando se comparan con individuos de la misma edad y sexo de la población general. Sin embargo los informes son contradictorios y tal asociación no se ha confirmado (3).

En el caso del lupus eritematoso generalizado (LEG), las publicaciones que intentan relacionarlo con neoplasias malignas son escasas, desconociéndose si tal asociación es real. No obstante existen reportes de series de casos o de casos aislados que asocian al LEG con linfoma no Hodgkin (LNH), enfermedad de Hodgkin, leucemia y tumores sólidos (4-8).

En la actualidad los estudios más convincentes que demuestran asociación entre enfermedades reumáticas generalizadas y neoplasias malignas son los de enfermos con polimiositis/dermatomiositis (PM/DM); tal noción fue sustentada por Williams y colaboradores (2) quienes encontraron un riesgo relativo de tener neoplasia 7 veces mayor en estos enfermos al compararse con la población general; por lo cual se sugirió que la incidencia

de cáncer en este grupo de pacientes pudo haberse sobreestimado. Schuermann encontró una incidencia de enfermedades malignas 5 veces mayor en individuos con DM/PM al compararla con la población general (4). En una de las series más grandes de la Clínica Mayo encontraron una incidencia de 7% de neoplasias malignas en enfermos con DM. Cuando se comparó esta cifra con la correspondiente a la población general se encontró un riesgo de desarrollar neoplasia 5 veces mayor para los enfermos (5).

Los problemas para identificar la asociación entre enfermedades reumáticas y neoplasias malignas se deben principalmente a la baja frecuencia de los padecimientos reumáticos, la difícil coincidencia de éstos con neoplasias, y a la dificultad de reunir un tamaño de muestra en los estudios publicados; en consecuencia los cálculos se han hecho con base en series pequeñas y revisiones de la literatura, dando como resultado una estimación imprecisa y contradictoria de la asociación.

En enfermedades menos comunes como la EGP, se menciona que hay un aumento de 3 a 7 % en la frecuencia de ciertos tumores (ej. carcinoma de pulmón); nuevamente lo anterior deriva del informe de casos aislados. Sin embargo hasta la fecha los estudios dirigidos a cuantificar la incidencia de neoplasias malignas en dicha enfermedad son escasos. Algunos autores atribuyen el probable incremento en la frecuencia de cáncer a la participación de

ciertos factores, como un elevado número de alteraciones cromosómicas y citogenéticas (inexplicables por el tratamiento con medicamentos y/o radiaciones) (6)

En el síndrome de Sjögren primario (SSP), la asociación con linfoma no Hodgkin es evidente presentándose 36 veces más en relación a la población general (2).

La asociación entre las enfermedades reumáticas y el desarrollo de algún tipo de tumor se ha involucrado al tipo de enfermedad reumática, gravedad de la misma (medida por actividad), tipo de tratamiento, (inmunosupresores o combinaciones) y algunos otros factores (7-9).

En México, se desconocen los datos acerca de la incidencia de las enfermedades reumáticas y su asociación con algún tipo de neoplasia.

La información relacionada con la incidencia de linfomas y leucemias (las neoplasias linfoproliferativas más frecuentemente asociadas con enfermedades reumáticas) y los tumores sólidos es conocida. De acuerdo con el registro de mortalidad del Sector Salud de 1993 (10) en México, la frecuencia de algunos tumores en sujetos mayores de 15 años correspondieron a:

Tipo de neoplasia	Frecuencia
tumores de estómago	9.7%
tumores de órganos digestivos y peritoneo	3.1%

tumores a nivel genito-urinario	2.1%
tumores de órganos respiratorios e intra-torácicos	1.4%
tumores de tráquea, bronquios y pulmones	1.2%
tumores de páncreas	0.9%
tumores del cuerpo uterino y de sitio no especificados	0.9%
tumores del cuello uterino	0.9%
tumores de otros sitios y no especificados	0.8%
tumores de mamas (mujeres)	0.5%
tumores de próstata	0.5%
leucemias	0.3%
tumores de hígado (primario)	0.3%
tumores de colon	0.3%
tumores de ovario y otros anexos	0.1%
enfermedad de Hodgkin	0.09%
tumores de recto, recto-sigmoide y ano	0.07%

Estas cifras sugieren que las neoplasias malignas tienen una baja frecuencia en la población mexicana.

La frecuencia de enfermedades reumáticas en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) (11) en los servicios de consulta externa y hospitalización, tomados del censo del archivo clínico en el año de 1995 correspondieron a :

Tipo de enfermedad reumática	Frecuencia
EGP	0.72, 1.9 %
DM	0.72, 0.03 %
LEG	0.2, 0.3 %
AR	0.28, 0.11%
SSP	0.03, 0.97%
PM (únicamente hospitalización)	0.03 %

Como se observa, la ocurrencia de enfermedades reumáticas en este hospital de tercer nivel es baja.

Debido a que es controversial la asociación entre enfermedad reumática y tumor sólido, en este estudio se investigó el riesgo de desarrollar tumores sólidos entre cinco enfermedades reumáticas y los factores involucrados.

Este estudio se basó en una investigación realizada previamente, en la cual se determinó la asociación de neoplasias linfoproliferativas, tumores sólidos y enfermedades reumáticas que incluyó un total de 78 sujetos con enfermedades reumáticas y neoplasias malignas.

OBJETIVO:

Cuantificar el riesgo de desarrollar tumores sólidos en pacientes con enfermedad reumática (AR, LEG, PM/DM, SSP y EGP).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio de casos y controles. Se estudiaron los pacientes que asistieron al servicio de Reumatología del INNSZ, en el período de 1964 a 1995, con los siguientes diagnósticos:

1. LEG, con base en los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1982 (12).
2. AR: criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1987 (13).
3. SSP: criterios de clasificación de Fox y colaboradores de 1986 (14).
4. EGP: criterios de clasificación del Colegio Americano Reumatología de 1980 (15).
5. PM/DM: criterios de Bohan y Peters de 1975 (16).
6. Diagnóstico de tumor sólido (código 00-C80) con base en la Clasificación Internacional de Enfermedades/OMS-10 a revisión [CIE-10a] (Ver Anexo 1).

CASOS: correspondieron a los sujetos con enfermedad reumática (LEG, AR, SSP, PM/DM y EGP) y diagnóstico de tumor sólido.

CONTROLES: correspondieron a los sujetos con diagnóstico de enfermedad reumática sin tumor sólido.

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- pacientes de ambos sexos,
- mayores de 15 años
- diagnóstico definido de la enfermedad reumática según los criterios mencionados

Y para los casos :

- diagnóstico de tumor sólido confirmado en el INNSZ
- diagnóstico de enfermedad reumática (AR, LEG, ED, PM/DM, SSP) según los criterios ya mencionados.

2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- pacientes menores de 15 años
- diagnóstico de tumor sólido previo al diagnóstico de la enfermedad reumática
- presencia de tumor sólido y/o enfermedad reumática no confirmada en el INNSZ

3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- información incompleta del expediente clínico (en casos y controles).

4. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Para la selección de los controles, se hizo un enlace (cruce) de registros, con los tres primeros dígitos del número de registro (expediente clínico) de cada caso, una vez identificados se seleccionaron de manera aleatoria cuatro controles para cada caso.

5. FUENTES DE DATOS

Las fuentes de datos consultadas para la identificación de la muestra del estudio fueron:

- cohorte de LEG (departamento de Inmunología y Reumatología)
- cohorte de PM/DM (departamento de Inmunología y Reumatología)
- libretas de registro diario de la consulta externa de Reumatología
- lista de egresos hospitalarios por diagnóstico (departamento de archivo clínico)
- registro especial de pacientes con AR (departamento de Inmunología y Reumatología)
- registro de tumores sólidos (departamento de Cirugía experimental)

De cada paciente se recolectó la información de 266 variables de manera retrospectiva utilizando el expediente clínico.

6. VARIABLES

La información se recabó en una hoja de recolección de datos que incluyó lo siguiente:

(Ver Anexo 2)

- a) datos generales:** nombre, registro, clasificación socioeconómica, edad (años), fecha de nacimiento, fecha de ingreso al INNSZ.
- b) antecedentes heredo-familiares:** hipertensión arterial, cardiopatía, diabetes mellitus, malformaciones congénitas, colagenopatías, neoplasias linfoproliferativas y tumores sólidos.
- c) antecedentes patológicos de importancia:** enfermedades exantemáticas, enfermedades concomitantes (diabetes mellitus, tiroiditis de Hashimoto, etc).
- d) manifestaciones iniciales de la enfermedad reumática (± 1 año alrededor de la fecha del diagnóstico):** generales (fiebre, pérdida de peso, fatiga), articulares (artritis, artralgias, Jaccoud), mucocutáneas, eritema, fotosensibilidad, alopecia, úlceras, etc), musculares (miositis), hematológicas (leucopenia, linfopenia, anemia, etc), cardiopulmonares (pleuritis, pericarditis, neumonitis, etc), gastrointestinales (peritonitis, alteración esofágica, etc), neurológicas (mononeuritis múltiple, polineuropatía, etc), renales (proteinuria, eritrocituria, etc), vasculares (trombosis venosa, oclusión arterial, etc), órganos de los sentidos (neuritis óptica, retinopatía, etc).
- e) criterios de clasificación de la enfermedad**
- f) tratamiento en el INNSZ durante su evolución** (definido como el periodo en el que se inició

- tratamiento para la enfermedad reumática hasta el momento de corte).
- g) periodos de actividad de la enfermedad (definido como el tiempo en que no se obtuvo mejoría clínica con el tratamiento recibido).
- h) datos clínicos del tumor sólido (casos)
- i) tiempo de evolución total de la enfermedad definido como el periodo desde que se presentó la primera manifestación clínica atribuible a la enfermedad reumática hasta el momento de corte del estudio.

Posteriormente, con la información derivada de las fuentes mencionadas, se conformó una base de datos diseñada expresamente en el programa *DBASE II*.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se hizo mediante el cálculo de estadística descriptiva con medidas de tendencia central y tablas de frecuencia. Para comparar casos y controles se realizó análisis uni y multivariado. En el análisis univariado se construyeron tablas de contingencia que correlacionaron el estado de caso o control con las variables dicotómicas, analizándose mediante la prueba de Chi cuadrada de Pearson con corrección de continuidad o la prueba exacta de Fisher cuando en alguna de las celdas el valor esperado fue menor de 5. Para las variables continuas se utilizó la prueba *t* de Student para grupos independientes. En un segundo paso, con el fin de estimar la magnitud del riesgo de desarrollar tumor sólido, en cada una de las enfermedades del estudio, se calculó

la razón de momios para las variables. Para ello, cada variable se dividió en cinco categorías, se factorizaron y se utilizó como categoría de referencia al LEG, creándose cuatro variables dummy de la siguiente manera:

LEG = 1

AR = 2

EGP = 3

DM/PM = 4

SSP = 5

En el análisis univariado y multivariado, se estimaron los riesgos ajustados mediante regresión logística condicional, lo que permitió obtener la probabilidad de desarrollar tumor sólido en cada una de las enfermedades (AR, ED, PM/DM) al compararse con el LEG (categoría de referencia) independientemente del efecto del tratamiento recibido, actividad de la enfermedad durante su evolución, y del efecto de la variable de pareamiento (número de registro).

Con el fin de evaluar la influencia del tratamiento en los pacientes en relación a la dosis total promedio recibido (antiinflamatorios no esteroideos, cloroquina, esteroides, azatioprina, sales de oro, metotrexate, D-penicilamina, ciclofosfamida oral o intravenosa, azulfidina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, clorambucil, metilprednisolona intravenosa o combinaciones, se construyeron índices de tratamiento a partir de las siguientes fórmulas:

$$\text{Indice de tratamiento} = \frac{\text{Suma del tiempo que recibió tratamiento}}{\text{Tiempo de evolución total de la enfermedad reumática}}$$

En forma análoga se cuantificó el tiempo total promedio de actividad, durante la evolución de la enfermedad:

$$\text{Indice de actividad total} = \frac{\text{Suma del tiempo en que el paciente permaneció activo}}{\text{Tiempo de evolución total}}$$

Un valor de $p < 0.05$ fue estadísticamente significativo.

El procedimiento estadístico se hizo en un ordenador Toshiba portátil con los programas SPSS, PC, STATCALC.

RESULTADOS

Se estudiaron 54 casos, de un total de 270 pacientes (20%) y 216 controles (80%). Las características de los pacientes se resumen en la *Tabla 1*.

La edad promedio al momento del estudio para casos y controles fue de 56.3 ± 13.7 y 44.8 ± 15.8 respectivamente (límites de 15.7 - 89.7) y al diagnóstico de la enfermedad

reumática de 50.9 ± 14.8 y 38.5 ± 15.5 . El tiempo promedio transcurrido a partir del diagnóstico de la enfermedad hasta el momento del estudio fue de 5.35 ± 5.63 y 6.24 ± 6.23 (años). No se encontraron diferencias significativas en relación al tiempo promedio transcurrido desde el inicio de la enfermedad reumática hasta el momento del estudio. El tipo de enfermedad reumática se enlista en la **Tabla 2**.

Del total de los sujetos 50% correspondieron a LEG (n =135), 35.9% a AR (n = 97), 5.9% a ED (n =16), 4.4% a PM/DM (n=12) y 3.7% a SSP (n=10). Se obtuvieron resultados significativos al comparar el tipo de enfermedad reumática entre casos y controles, lo que puede deberse a una mayor frecuencia de LEG en esta población.

El índice promedio de actividad de la enfermedad tuvo una tendencia a ser menor en los controles (0.25 ± 0.26 vs 0.18 ± 0.22) sin alcanzar significancia estadística. Al evaluar los índices promedio de tratamiento, el índice para sales de oro fue de 0.01 ± 0.05 y de 0.003 ± 0.03 en casos y controles respectivamente; para azatioprina de 0.02 ± 0.11 y 0.06 ± 0.17 y para la D-penicilamina de 0.03 ± 0.09 y 0.05 ± 0.14 con un valor de p de 0.02 para todos ellos.

Al evaluar los índices promedio de tratamiento con 6-mercaptopurina (IC 95% 0.010 - 0.028, p = 0.07), ciclofosfamida oral/intravenosa (IC 95% 0.013 - 0.035, p = 0.07) y azulfidina (IC 95% 0.008 - 0.02, p = 0.07) y su relación con tumores sólidos se encontró una tendencia hacia el efecto protector sin alcanzar significancia estadística. Para los casos de

metilprednisolona (administración intravenosa), ciclosporina, clorambucil o las combinaciones no se obtuvieron resultados significativos.

En la **Tabla 3** se describen la coexistencia de algunas enfermedades autoinmunes y crónicas en casos y controles, se observó que en los pacientes con tiroiditis de Hashimoto hubo una mayor tendencia a desarrollar tumores sólidos pero sin ser significativa al compararse con los controles.

La **Tabla 4** describe las manifestaciones (síntomas generales y articulares). En el análisis univariado, de las variables analizadas se encontraron resultados estadísticamente significativos para: pérdida de peso ($p < 0.0009$), presencia de artritis ($p < 0.0001$) y Jaccoud ($p < 0.001$) como manifestaciones de inicio de la enfermedad reumática y el desarrollo de tumores sólidos.

En la **Tabla 5** se describen las manifestaciones mucocutáneas y hematológicas, observándose una tendencia hacia la significancia estadística en la asociación entre alopecia como manifestación de inicio de la enfermedad reumática y el desarrollo de tumores sólidos ($p < 0.07$).

De las manifestaciones cardiopulmonares y gastrointestinales, las alteraciones esofágicas de inicio se asociaron con el desarrollo de tumores sólidos de manera estadísticamente significativa ($p < 0.0006$) (**Tabla 6**).

Las manifestaciones musculares (miositis) se presentaron en 4.8 % de los casos, comparado con 4.1 % de los controles no obteniéndose resultados significativos ($p = 0.52$).

Las alteraciones neurológicas, renales, vasculares y en órganos de los sentidos como manifestaciones iniciales de la enfermedad reumática, no se asociaron de modo estadísticamente significativo con el desarrollo de tumor. (*Tablas 7 y 8*).

Las *Tablas 9-13*, resumen los criterios de clasificación que reunieron los pacientes para el diagnóstico de la enfermedad reumática (los valores que aparecen en las tablas respectivas equivalen a $p > 1$). En ninguna de las enfermedades reumáticas se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia o no de algún criterio con el desarrollo de tumores sólidos. El promedio de la sumatoria de los criterios en los casos y controles (respectivamente) para cada una de las enfermedades reumáticas fueron en: LEG de 4.92 ± 1.36 vs 5.04 ± 1.36 ($p = 0.63$); en AR de 6.04 ± 1.48 vs 6.09 ± 1.55 ($p = 0.19$); en ED de 4.40 ± 1.14 vs 4.75 ± 0.88 ($p = 0.63$); en PM/DM de 4.12 ± 0.83 vs 3.00 ± 0 ($p = 0.32$); en SSP de 3.66 ± 1.15 vs 4.30 ± 1.10 ($p = 0.85$), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas.

En el análisis univariado de regresión logística condicional se estableció asociación entre el riesgo de desarrollar tumor sólido y las siguientes manifestaciones de inicio de la enfermedad reumática: artropatía de Jaccoud (RM = 8, IC 95% 2 - 31.9, $p < 0.003$); manifestaciones gastrointestinales (RM = 4.88, IC 95% 2.02 - 11.7, $p < 0.001$) de ellas

principalmente la hepatomegalia (RM= 5.99, IC 95% 1-35.9, $p= 0.05$) y las alteraciones esofágicas (RM= 5.33, IC 95% 1.85-15.3, $p< 0.002$); pérdida de peso (RM = 2.83, IC 95% 1.48-5.38, $p< 0.001$); manifestaciones mucocutáneas (RM= 2.33, IC 95% 1.22 - 4.44, $p< 0.01$); y la edad promedio al diagnóstico de la enfermedad reumática (RM= 1.05, IC 95% 1.02-1.07, $p< 0.001$). Se notó un efecto contrario, es decir, efecto protector con la artritis como manifestación de inicio (RM = 0.21, IC 95% 0.10-0.46, $p < 0.001$), y el tener AR como enfermedad reumática de base (RM= 0.21, IC 95% 0.05 - 0.83, $p< 0.02$).

En el caso del índice promedio de tratamiento con prednisona , y su asociación con el desarrollo de tumores sólidos, se encontró una tendencia hacia el efecto de riesgo pero con significancia estadística marginal (RM= 2.59, IC 95% 0.97- 6.86, $p= 0.05$).

El riesgo de desarrollar un tumor sólido construyendo un modelo en el que se consideró al LEG como categoría de referencia (de acuerdo a las variables factorizadas) con respecto a las otras enfermedades reumáticas, fue mayor para la DM/PM (RM = 49.3, IC 95% 5.84 - 416.5, $p< 0.001$) y la ED (RM = 4.54, IC 95% 1.19 - 17.23, $p < 0.02$).

Para la AR (RM = 1.45, IC 95% 0.70 - 3.01, $p = 0.30$) y el SSP (RM= 1.44, IC 95% 0.35- 5.88, $p = 0.61$) no se encontró asociación con el desarrollo de tumores sólidos de manera estadísticamente significativa. En el análisis multivariado al establecer asociación entre el riesgo de desarrollar un tumor sólido y el tipo de enfermedad reumática no se obtuvieron

resultados estadísticamente significativos correspondiendo a la ED (RM = 3.92, IC 95% 0.66-22.97, $p = 0.13$), PM/DM (RM= 2.56, IC 95% 0.004 - 247.1, $p = 1.00$), AR (RM= 1.84, IC 95% 0.58 -5.76, $p = 0.296$), y SSP (RM = 0.26 - 6.49, $p = 0.743$).

En el análisis de regresión logística multivariada las manifestaciones de inicio de la enfermedad reumática que tuvieron significancia estadística en el modelo univariado, correspondieron a la artropatía de Jaccoud (RM.= 9.03, IC 95% 1.97 - 41.3, $p < 0.005$), la pérdida de peso (RM = 3.43, IC 95% 1.39 - 8.45, $p < 0.007$) y la edad promedio al diagnóstico de la enfermedad reumática (RM = 1.03, IC 95% 1.01 - 1.06, $p < 0.007$).

En cambio, el tratamiento con prednisona (RM= 4.46, IC 95% 0.96 - 20.6, $p = 0.05$) perdió la significancia estadística.

El análisis multivariado, demostró que la probabilidad de desarrollar tumor sólido en pacientes con enfermedad reumática, al combinar las variables anteriores fue estadísticamente significativo ($r = 0.42$, < 0.0001).

DESCRIPCION DE LOS CASOS

No se encontraron resultados estadísticamente significativos en cuanto al tratamiento utilizado y a la localización del tumor (ver *Tabla 14, 15*).

Los sitios de origen y tipos histológicos de los tumores sólidos de mayor frecuencia correspondieron a: cáncer cérvico-uterino en el 18.5% (2 in situ con extensión glandular, 2 epidermoide, 1 en estadio clínico II-A); mama en el 14.8% (1 canalicular infiltrante estadio II, 1 canalicular de mama derecha, 1 mucinoso, 1 mucinoso en estadio II); tiroides en un 9.2% (1 papilar, 1 multicéntrico, 1 del lóbulo derecho con infiltración a tejidos blandos y músculo); próstata en un 7.4% (1 adenocarcinoma bien diferenciado y 1 grado 2-3 de Gleason); metástasicos a nivel intestinal en un 5.5% (1 adenocarcinoma mucinoso de la ampolla de Vater, 1 adenocarcinoma moderadamente diferenciado con metástasis intestinal, 1 adenocarcinoma poco diferenciado con células en anillo de sello metastásico a peritoneo) y en sitios no especificados en el 5.5% (*Tabla 16*). No se estableció asociación estadísticamente significativa con algún tipo de tumor en particular.

TABLAS

Tabla 1.
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

Variable	Casos n=54	Controles n=216	p
Sexo			
Femenino	47 (87%)	195 (90%)	0.65
Masculino	7 (3%)	21 (10%)	
Tiempo de evolución al momento del diagnóstico	μ 5.35 \pm 5.63 σ	μ 6.24 \pm 6.23 σ	0.93
Edad al momento del diagnóstico de la enfermedad reumática (años)	μ 50.9 \pm 14.8 σ	μ 38.5 \pm 15.5 σ	0.57
Tiempo de evolución al momento del estudio (años)	μ 10.3 \pm 10 σ	μ 11.1 \pm 8.38 σ	0.17
Edad al momento del estudio (años)	μ 56.3 \pm 13.7 σ	μ 44.8 \pm 15.8	0.13

n = número de pacientes. μ = promedio. σ = desviación estándar.

Tabla 2.
CARACTERISTICAS DE LAS ENFERMEDADES REUMATICAS

Variable	Casos n = 54	Controles n = 216	Total n=270	p
LEG	25 (46.2%)	110 (50.9%)	135	
AR	13 (24%)	84 (38.8)	97	
PM/DM	8 (14.8)	4 (1.8)	12	
ED	5 (9.2%)	11 (5%)	16	0.0001
SSP	3 (5.5)	7 (3.2)	10	
Indice de actividad	μ 0.25 \pm 0.26s	μ 0.18 \pm 0.22s	0.02	
Indices de tratamiento				
Metotrexate	μ 0.09 \pm 0.19	μ 0.09 \pm 0.18	0.71	
Cloroquina	μ 0.09 \pm 0.21	μ 0.14 \pm 0.21	0.18	
Prednisona	μ 0.29 \pm 0.33s	μ 0.21 \pm 0.29s	0.11	
CFM (bolos)	0	μ 0.01 \pm 0.09s	0.07	
Azulfidina	μ 0.001 \pm 0.006s	μ 0.07 \pm 0.05s	0.07	
6-Mercaptopurina	0	μ 0.009 \pm 0.07s	0.07	
Azatrioprina	μ 0.02 \pm 0.11s	μ 0.06 \pm 0.17s	0.02	
Salas de oro	μ 0.01 \pm 0.05s	μ 0.003 \pm 0.03	0.02	
D-penicilamina	μ 0.03 \pm 0.09s	μ 0.05 \pm 0.14s	0.02	

n = número de pacientes. μ = promedio. s = desviación estándar.

AR= artritis reumatoide. LEG= lupus eritematoso generalizado. PM/DM= polimiositis/dermatomiositis. ED= escleroderma. SSP= síndrome de Sjögren primario. CFM = ciclofosfámda

Tabla 3.

PRESENCIA DE ALGUNAS ENFERMEDADES ASOCIADAS AL PADECIMIENTO REUMÁTICO

Variable	Casos n = 54	Controles n = 216	Total n= 270	p
Obesidad	4(7.4%)	13(6%)	13(6%)	0.95
Cardiopatía				0.70
isquémica	0	4(1.8%)	4(1.8%)	0.14
Diabetes mellitus	13(6%)	7(12.9)	20(7.4%)	0.13
HTA	11(20.3%)	25(11.5%)	36(13.3%)	
tiroiditis de				
Hashimoto	3(5.5%)	2(0.9%)	5(1.9%)	0.09

n= número de pacientes. HTA= hipertensión arterial.

Tabla 4.
MANIFESTACIONES GENERALES Y ARTICULARES INICIALES EN
ENFERMEDADES REUMATICAS

Variable	Casos n= 54	Controles n = 216	Total n = 270	p
SINTOMAS				
GENERALES				
Fiebre	14(25.9%)	53(24.5%)	67(24.8%)	0.97
Fatiga	29(53.%)	94(43.5%)	23(45.6)	0.23
Pérdida de peso	24(44.4%)	46(21.2%)	70(25.9%)	0.0009
ARTICULARES				
Jaccoud	6(11.1%)	3(1.3%)	9(3.3%)	0.001
Artritis	12(22.2%)	112(51.8%)	124(45.9%)	0.0001

n = número de pacientes.

Tabla 5.
MANIFESTACIONES MUCOCUTANEAS Y HEMATOLOGICAS INICIALES DE LAS
ENFERMEDADES REUMATICAS

Variable	Casos n = 54	Controles n = 216	Total n = 270	p
MUCOCUTANEAS				
Petoquias	5(9.2%)	16(7.4%)	21(7.7%)	0.86
Úlceras orales	10(18.5 %)	34(15.7%)	44(16.2%)	0.77
Vasculitis cutánea	4(7.4 %)	22(10.1%)	26(9.6%)	0.71
Exantemas	2(3.7%)	14(6.4%)	16(5.9%)	0.65
Eritema	15(27.7%)	49(22.6%)	64(23.7%)	0.54
Fotosensibilidad	8(14.8%)	43(19.9%)	51(18.8%)	0.50
Esclerodermia	4(7.4%)	7(3.2%)	11(4%)	0.31
Alopecia	15(27.7%)	35(16.2%)	50(18.5%)	0.07
HEMATOLOGICAS				
Anemia	14(25.9%)	52(24%)	66(24.4%)	0.91
Anemia hemolítica	3(5.5%)	8(3.7%)	11(4%)	0.81
Esplenomegalia	4 (7.4%)	6(2.7%)	10(3.7%)	0.22
Linfopenia	7(12.9%)	47(21.7%)	54(20%)	0.20
Leucopenia	2 (3.7%)	24(11.1%)	26(9.6%)	0.16

n= número de pacientes.

Tabla 6.**MANIFESTACIONES CARDIOPULMONARES Y GASTROINTESTINALES DE LAS ENFERMEDADES REUMATICAS**

Variable	Casos n = 54	Controles n = 216	Total n = 270	p
CARDIO- PULMONARES				
Pericarditis	1(1.8%)	7(3.2%)	8 (2.9%)	0.92
HAP**	0	3(1.1%)	3(1.1%)	0.88
Pleuritis	3(5.5%)	6(2.7%)	9(3.3%)	0.55
GASTRO- INTESTINALES				
Hepatomegalia	2(3.7%)	2(0.9%)	4(1.4%)	0.37
Alteración esofágica	9(6.6%)	7(3.2%)	16(5.9%)	0.0006

n = número de pacientes. **HAP= hipertensión arterial pulmonar.

Tabla 7.
MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS Y RENALES INICIALES DE LAS
ENFERMEDADES REUMÁTICAS.

Variable	Casos n = 54	Controles n = 216	Total n = 270	p
NEUROLÓGICAS				
Mononeuritis				
múltiple	1(1.8 %)	1(0.4%)	2(0.7%)	0.85
Psicosis	2(3.7%)	1(0.4%)	3(1.1 %)	0.19
RENALES				
Proteinuria	5 (9.2%)	26 (12 %)	31(11.4%)	0.73
IRC	4 (7.4%)	4 (1.8%)	4 (1.8%)	0.70
Disminución de				
la DCr	1 (1.8%)	10(4.6 %)	14 (5.2%)	0.63
Síndrome Nefrótico	5 (9.2%)	10(4.6 %)	11 (4.1%)	0.59
Eritrocituria	0	31(14.3%)	36 (13.3%)	0.44

n= número de pacientes. IRC= insuficiencia renal crónica. DCr= depuración de creatinina.

Tabla 8.

**MANIFESTACIONES VASCULARES Y EN ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS DE INICIO
DE LAS ENFERMEDADES REUMATICAS**

Variable	Controles n = 216	Casos n = 54	Total n = 270	p
VASCULARES				
Raynaud	7 (12.9%)	31 (14.3%)	38 (14.1%)	0.96
ORGANOS DE LOS SENTIDOS				
Xerostomia	30(13.8%)	9(16.6%)	39(14.4 %)	0.76
Otros pares craneales	3(1.3%)	2(3.7%)	5(1.9%)	0.57
Querato- conjuntivitis sicca	19(8.7%)	9(16.6%)	28(10.4%)	0.14

n= número de pacientes.

Tabla 9.

CRITERIOS DE CLASIFICACIONES DE LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

Variable	Casos n= 54	Controles n=216	Total n=270	p
Poliartritis no				
erosiva	10 (76.9%)	67 (81.7%)	77 (81.1%)	0.97
Fotosensibilidad	6 (46.1%)	42(51.2%)	48 (50.5%)	0.96
Afección renal	6 (46%)	33(40.2%)	39 (41.1%)	0.92
Úlceras orales	6 (46.1%)	31(37.8%)	37 (38.9%)	0.78
Daño neurológico	3 (23%)	11 (13.4%)	14 (14.7%)	0.62
Eritema malar	6 (46.1%)	48 (58.5%)	54 (56.8%)	0.59
ANA	7 (53%)	59 (71.9%)	66 (69.5%)	0.32

n = número de pacientes. ANA= anticuerpos antinucleares.

Tabla 10.
CRITERIOS DE CLASIFICACION DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Variable	Casos n= 54	Controles n= 216	Total n= 216	p
>6 semanas	17(68%)	85(75.8%)	104(75.9%)	0.78
Artritis en manos	19(76%)	91(81.2%)	110 (80.3%)	0.75
Factor reumatoide	17(68%)	85(75.8%)	102(74.5%)	0.57
Radiológico	19 (76%)	73(65.1%)	92(67.2%)	0.42
Afección > 3 grupos	24 (96%)	95(84.8%)	119(86.9%)	0.24
Rígeidez matutina	18 (72%)	96(85.7%)	114(83.2%)	0.17
Nódulos reumatoides	7(28%)	15(13.3%)	22(16.1%)	0.13
2-5 visitas	6 (24%)	53(47.3%)	59 (43.1%)	0.05

n= número de pacientes.

Tabla 11.
CRITERIOS DE CLASIFICACION DE LA ESCLERODERMIA

Variable	Casos n= 54	Controles n=216	Total n=270	p
Esclerosis proximal	4(80%)	5(62.5%)	9(69.2%)	0.96
Raynaud	3(60%)	7(87.5%)	10(76.9%)	0.63
Telangiectasias	1(20%)	4(50%)	5(38.5%)	0.62
Biopsia con fibrosis	3(60%)	2(25%)	5(38.5%)	0.49
Cicatrices en la punta de dedos	0	3(60%)	3(60%)	0.37

n= número de pacientes

Tabla 12.

CRITERIOS DE CLASIFICACION DE LA POLIMIOSITIS/DERMATOMIOSITIS.

Variable	Casos n=54	Controles n=216	Total n=270	p
Evidencia enzimática	0	5(55.6%)	5(55.6%)	0.90

n = número de pacientes.

Tabla 13.

CRITERIOS DE CLASIFICACION DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Variable	Casos n=54	Controles n=216	Total n=270	p
Querato- conjuntivitis sicca	3(18,8%)	10(76,9%)	13(81,3%)	0,91
Shirmer	1(33,3%)	8(61,5%)	9(56,3%)	0,80
Sialografía	1(33%)	9(69,2%)	10(62,5%)	0,61
Biopsia salival	0	5(38,4%)	5(38,4%)	0,54

n= número de sujetos.

Tabla 14.

ALGUNAS CARACTERISTICAS DE LOS CASOS ESTUDIADOS

Variable	No
Cirugía	40(74%)
Remisión del tumor	29(53.7%)
Quimioterapia	13(24%)
Radioterapia	8(14.8%)
Tiempo de remisión	
1er período	μ 1.38 \pm 1.92s
2do período	μ 0.06 \pm 0.47s

n= número de pacientes. μ = promedio. σ = desviación estándar

Tabla 15.

SITIO DE ORIGEN DEL TUMOR DE LOS CASOS

SITIO DE ORIGEN	CASOS n= 54
C-53	10(18.5%)
C-50	8(14.8%)
C-61	4(7.4%)
C-29	3(5.5%)
C-39	3(5.5%)
C-76	3(5.5%)
C-15	2(3.7%)
C-17	2(3.7%)
C-25	2(3.7%)
C-28	2(3.7%)
C-75	2(3.7%)
C-80	2(3.7%)
C-21	1(1.8%)
C-23	1(1.8%)
C-26	1(1.8%)
C-35	1(1.8%)
C-37	1(1.8%)
C-46	1(1.8%)
C-51	1(1.8%)
C-56	1(1.8%)
C-57	1(1.8%)
C-58	1(1.8%)
C-79	1(1.8%)

n= número de pacientes.

*Nota= ver anexo 1.

Tabla 16.
DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DE LOS CASOS

Tipo histológico	Casos n= 54
Carcinoma epidermoide	
in situ	1
in situ, de células grandes, no queratinizante con penetración glandular	1
in situ, en la mucosa bronquial y áreas de displasia severa	1
con invasión a vagina	1
no queratinizante	1
metastásico al ganglio linfático axilar	1
Adenocarcinoma de próstata	1
bien diferenciado grado IV	1
bien diferenciado con patrón 2-3 Gleason	1
Carcinoma cérvico-uterino	
in situ	5
in situ, con extensión glandular	2
epidermoide	2
estadio II-A	1
Carcinoma de mamas	
canalicular infiltrante estadio II	1

Tipo histológico	Casos n=54
Carcinoma de mama	
mucinoso	1
mucinoso, estadio II	1
Carcinoma papilar de tiroides	1
multicéntrico	1
del lóbulo derecho con infiltración a tejidos blandos y músculo	1
Adenocarcinoma de estómago	1
bien diferenciado con necrosis	1
poco diferenciado	1
Adenocarcinoma de colón	1
moderadamente diferenciado que invade serosa	1
Adenocarcinoma poco diferenciado con necrosis extensa de estómago en retroperitoneo (probablemente ovárico)	1
Adenocarcinoma de endometrio moderadamente diferenciado	1
Adenocarcinoma bien diferenciado de la cabeza del páncreas con invasión a tejidos blandos peripancreáticos, infiltración perineural y metastásico a un ganglio peripancreático	1

Tipo histológico	Casos n=54
Adenocarcinoma metastásico	1
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado con metástasis intestinal	1
Adenocarcinoma poco diferenciado con células en anillo de sello, metastásico a peritoneo	1
Adenocarcinoma mucinoso de la ampolla de Vater	1
Carcinoma basocelular en el surco nasogeniano	1
basoescamoso de la nariz	1
basoescamoso ulcerado activo	1
Carcinoma metastásico moderadamente diferenciado	1
Carcinoma linfoepiteloides de parótida	1
Carcinoma de páncreas	1
Carcinoma de recto	1
Cistadenoma de ovario de bajo grado de malignidad	1
Hepatocarcinoma	1
Sarcoma de Kaposi	1

DISCUSION

La asociación entre tumores sólidos y enfermedades reumáticas en nuestro estudio fue baja ($r = 0.42$, $p < 0.0001$). El análisis univariado demostró que el riesgo de desarrollar una neoplasia sólida en los pacientes incluidos fue 4830 veces más para DM/PM (RM = 49.5) al compararse con el grupo control; riesgo más elevado que el reportado por Sigurgeirsson y colaboradores al estudiar una cohorte de 788 pacientes de una población analizada de 1963 a 1983 en Suecia. En este estudio el riesgo de cáncer se encontró aumentado para la PM (RR= 1.8 en hombres y de 1.7 en mujeres); y DM (RR= 2.4 en hombres y 3.4 en mujeres). El riesgo calculado separadamente para los primeros 5 años después del diagnóstico de DM/PM, y el efecto carcinogénico del tratamiento citostático/inmunosupresor se consideraron insignificantes; durante este período en los pacientes con DM el riesgo de cáncer permaneció relativamente alto. El cáncer presente en los pacientes con PM estuvo aparentemente oculto (17). Las controversias en esta enfermedad se han originado principalmente por la ausencia de una cohorte incipiente, el sesgo de referencia y de accesibilidad diagnóstica encontrados, selección inadecuada de un grupo control y métodos inapropiados de análisis estadístico.

Los estudios relacionados con la prevalencia e incidencia de tumores en la EGP son pocos. En nuestro trabajo el riesgo de desarrollar tumor sólido en enfermos con EGP fue 350 veces mayor al compararse con el grupo control. Los mecanismos que predisponen al cáncer

en estos pacientes no se han descrito. Es probable que se relacione con diversos factores como: las áreas de fibrosis pulmonar establecidas que se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad, defecto inmunológico, efecto carcinogénico de citostáticos/inmunosupresores (ocasionan una alteración en la arquitectura pulmonar) e incremento de la susceptibilidad a la transformación maligna (2). La incidencia de tumores de pulmón en algunos estudios es de 5 a 7 veces mayor al compararse con la población general. Las series previas indican que los tumores originados en pulmón y en mama son neoplasias que acompañan a esta enfermedad (18-19). Se sabe que la prevalencia de malignidad va de 2.6% a 5% incluyendo un aumento en el porcentaje de malignidades linfoproliferativas, hematopoyéticas, pulmón y mama (20). Roumm y Medsger al analizar 262 pacientes reportaron 14 neoplasias con una relación de 1335 pacientes/año, observando una frecuencia esperada (ajustado por edad y sexo) de 7.72 (diferencia relativa = 1.81, $p = 0.05$). El incremento en la diferencia fue principalmente debido al incremento observado en el cáncer de pulmón (diferencia relativa = 4.4; $p < 0.05$) y relacionado con fibrosis pulmonar. En otro estudio de una población sueca, en 233 pacientes a los cuales se les dió un seguimiento de 5.1 años; la incidencia aumentó particularmente para cáncer de pulmón (incidencia promedio de 7.8) y linfoma no Hodgkin. En nuestro estudio también se observó una mayor frecuencia de cáncer de mama pero no se presentó ningún caso de cáncer de pulmón (6).

En otras enfermedades reumáticas como la AR la asociación con neoplasias malignas no es clara. Las series de pacientes con AR reportan un incremento de ciertos tumores. Algunos

estudios demuestran de manera consistente que los pacientes con AR no tienen un mayor riesgo de desarrollar neoplasias, sin embargo otros reportan un ligero incremento en tumores hematológicos y del sistema retículo-endotelial, pero esto se ve limitado por los problemas metodológicos existentes, considerándose una sobreestimación en el riesgo de cáncer (21). En nuestro estudio, los pacientes con este padecimiento tuvieron un efecto protector (análisis univariado) para el desarrollo de tumores sólidos.

No se conoce la asociación entre el SSP y tumores sólidos. Los reportes de casos de neoplasias malignas asociadas con SSP incluyen cáncer de colon en mujeres de 44 años de edad (20 casos en la literatura con esta asociación) y linfoma asociado a un tumor primario gástrico en mujeres de 79 años (22). En nuestra población no se pudo establecer asociación con el SSP, además el número de enfermos incluidos con este diagnóstico fue pequeño, lo cual puede deberse a que tal enfermedad se observa con una menor frecuencia en la población estudiada o que exista un porcentaje de enfermos con este diagnóstico que reciben los servicios de atención médica en otros sitios y por lo tanto haya subregistro de los mismos.

Diversos reportes sugieren un incremento en el riesgo de cáncer en pacientes con LEG, incluso cuando no han recibido tratamiento con base en fármacos citotóxicos. En nuestro estudio no se encontró asociación con la presencia de tumores sólidos. La asociación entre LEG y neoplasias malignas varía entre 2.6 % a 11.4 %. Se ha descrito en estos pacientes la

presencia de carcinoma de cérvix, útero, pulmón, disgerminoma de ovario, carcinoma de células basales de la piel, adenocarcinoma de estómago, colon y mama. López-Dupla y colaboradores reportaron la ocurrencia de tumores sólidos en 5 de 96 pacientes con LEG (22). Lewis y colaboradores encontraron 18 pacientes con neoplasias al analizar 484 sujetos (4%) con LEG después de 20 años de seguimiento, de los cuales, 3 fueron hematológicos, 6 tuvieron carcinoma de cérvix, endometrio y 9 tumores sólidos (3 en pulmón, 2 gastrointestinal, 2 en mama, 1 carcinoma de células escamosas de cérvix y 1 carcinoma Bowen de la piel). Algunos autores consideran que existe una incidencia baja de cáncer en pacientes lúpicos y que los tumores pueden presentarse antes o desarrollarse durante el curso de la enfermedad. Existen varios factores involucrados en la etiología del cáncer en estos pacientes como la presencia de alteraciones intrínsecas de la inmunidad y el tratamiento inmunosupresor concomitante. Es difícil establecer si las anomalías inmunológicas descritas en pacientes con LEG predisponen al desarrollo de neoplasias o si es debido al tratamiento con fármacos inmunosupresores (23).

En nuestro estudio se estableció asociación entre el riesgo de desarrollar tumor sólido y enfermedad reumática con las siguientes variables: la edad al diagnóstico de la enfermedad reumática, índice de actividad de la enfermedad, artropatía de Jaccoud, hepatomegalia y alteraciones esofágicas como manifestaciones de inicio de la enfermedad reumática. De éstas, la edad promedio al diagnóstico de la enfermedad reumática fue mayor en los casos que en los

controles; se sabe que existe un marcado incremento en la incidencia de cáncer en etapas avanzadas de la vida. Se sugiere que la susceptibilidad a desarrollar cáncer, es debido a que se perpetua un daño en la función inmune y/o el tiempo de exposición e inducción prolongada a ciertos carcinógenos. Por ejemplo, el cáncer de origen epitelial es raro antes de los 30 años pero se eleva progresivamente con la edad (ej. cáncer de colon, recto, próstata y vejiga). No obstante, en individuos de mayor edad hay una ligera disminución de la incidencia, lo que es producto de subdiagnóstico en los mismos. Con respecto al porcentaje de cáncer originados en órganos del aparato genital femenino se observa una meseta que declina en las edades postmenopáusicas causado por la influencia de hormonas endógenas. Un porcentaje de cáncer cervical invasor, se ha relacionado con la edad (mujeres jóvenes) observándose después de los 35 años. No obstante, existen algunos tipos de cáncer que no tienen origen epitelial que se incrementan con la edad (24).

En nuestro estudio el índice promedio de actividad de la enfermedad resultó más elevado en los casos con respecto a los controles lo que es producto de diversos factores como: los de origen genético (raza, ciertos tipos de HLA), forma más agresiva de la enfermedad, participación inmunológica (células B, células T, etc), poca respuesta al tratamiento y/o efecto del mismo (25).

En nuestro estudio, la artropatía de Jaccoud fue más frecuente en los casos al compararse con los controles; en los pacientes con LEG se presenta de 3 a 14% y corresponde a una

forma de enfermedad articular (no deformante y erosiva) relacionada, entre otros, con ruptura de ligamentos pero previamente se ha establecido alguna relación con tumores sólidos (25).

La hepatomegalia se observó con mayor frecuencia en los casos (3.7%) que en los controles, aunque no es una manifestación específica de enfermedad reumática, es un hallazgo común en pacientes con LEG; incluso se ha reportado una incidencia que va de 27 a 52% secundaria principalmente a hígado graso (relacionada con tratamiento con base en corticoides), congestión o hepatitis reactiva inespecífica pero no con neoplasias (26). En las otras enfermedades es poco frecuente y puede corresponder a un hallazgo en la población estudiada.

De las manifestaciones gastrointestinales de inicio de la enfermedad reumática las alteraciones esofágicas fueron más frecuentes en los casos que en los controles, cabe señalar que en el estudio no se presentó ningún enfermo con carcinoma de esófago, por tanto, puede considerarse secundaria a la afección muscular de la DM/PM, o como parte de las manifestaciones que se originan al haber afectación de las estructuras adyacentes en los tumores originados a nivel gástrico y/o metastásicos.

De los tratamientos utilizados el índice promedio para las sales de oro, D-penicilamina y azatioprina resultaron significativos (ver *Tabla 2*). En relación a las sales de oro, hay tres estudios epidemiológicos que señalan la contribución de este tratamiento al desarrollo de

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

neoplasias malignas; uno de los cuales se realizó en 1000 pacientes con AR, a los cuales se les dió un seguimiento por un periodo de 10 años (27). 8 que desarrollaron linfoma recibieron tratamiento con sales de oro en un tiempo promedio similar al de otros pacientes con AR (pareados por edad y sexo) sin neoplasia malignas; observandose un porcentaje bajo de las mismas. Esto también se demostró al analizar una cohorte de 805 pacientes con diagnóstico de AR seguidos por un periodo de 12 años; al final no se encontró mayor riesgo en los 20 pacientes que recibieron sales de oro y que presentaron linfoma. Es claro, que tales hallazgos derivan de un número limitado de pacientes.

En cuanto al uso de la D-penicilamina existen pocos estudios que demuestren la asociación con neoplasias malignas. Simmons (28) no encontró evidencia de neoplasias en pacientes que recibieron este fármaco.

La azatioprina en cambio, puede jugar un papel en el desarrollo del tumor por varios mecanismos, por ejemplo, produce inmunosupresión a dosis elevadas (ya que altera la síntesis de RNA y DNA) debido a la reducción en el número y/o función de una variedad de subpoblaciones de linfocitos incluyendo células B, células T y naturales asesinas. Activa además ciertas infecciones virales. Kinlen (29) encontró un riesgo 13 veces mayor en el desarrollo de linfoma de Hodgkin en 436 pacientes que recibieron azatioprina, no obstante, la limitante casi siempre ha sido la ausencia de un grupo control. Es probable que la dosis y duración del tratamiento influyen en el desarrollo de neoplasias malignas.

En nuestro estudio los tumores sólidos observados con mayor frecuencia correspondieron a aquellos originados a nivel cérvico-uterino y mama. Estos hallazgos se han reportado en mujeres jóvenes. Canoso y Cohen reportaron en 70 pacientes con LEG, 8 neoplasias sólidas (11.4%); a estos enfermos se les siguió por un tiempo promedio de 6 años (30). Nyberg y colaboradores (31) describieron una incidencia de atipia cervical en pacientes con LEG activo que recibieron tratamiento citotóxico al compararse con controles (pareados por edad) que no presentaban neoplasias malignas. Ellos relacionaron la administración de inmunosupresores en mujeres premenopáusicas con ciclos anovulatorios y con una relación estrógenos/progesterona sérica alterada, observando que el estrógeno a largo plazo puede originar hiperplasia del endometrio y posteriormente transformación maligna. El carcinoma de cérvix es común en este grupo de edad. Es conocido que el carcinoma de mama se ha asociado principalmente con DM/PM (*ver Tabla 16*) (2).

Otros tumores que se presentaron en los pacientes estudiados con una frecuencia menor fueron: cáncer de próstata, epidermoide, papilar de tiroides y metastásicos; lo cuales no se han reportado previamente en pacientes con enfermedades reumáticas. Sin embargo es poco probable que sean debido a la enfermedad reumática y/o tratamiento per se. Tales hallazgos pueden ser producto de una frecuencia mayor en nuestra población, un sesgo de referencia (sesgo de Berkson) o al azar.

En nuestra población de estudio también se presentaron tumores originados en el tubo digestivo, no obstante no se estableció una causa aparente, ni asociación con un tumor en particular. Contrario a los reportes previos, el efecto de riesgo para las enfermedades reumáticas propiamente dichas desapareció en el análisis multivariado, lo que puede ser producto de la influencia de otras variables como la edad, tratamiento, etc.

CONCLUSIONES

- 1. En nuestro estudio la asociación entre tumores sólidos y las enfermedades reumáticas fue baja ($r= 0.42$, $p< 0.0001$).**
- 2. Los datos obtenidos apoyan el hecho de que los inmunosupresores comúnmente utilizados contribuyen al desarrollo de tumores sólidos.**
- 3. A pesar de que esta población tiene características adecuadas no fue posible establecer de forma definitiva asociación con algún tumor sólido en particular.**
- 4. El análisis univariado demostró que existe asociación entre la DM, la EGP y tumores sólidos. Sin embargo tal asociación no fue consistente en el análisis multivariado.**
- 5. La artritis como manifestación de inicio de la enfermedad reumática y el diagnóstico de AR como enfermedad reumática de base tuvieron un efecto protector para el desarrollo de tumores sólidos.**
- 5. En nuestro estudio identificamos que la edad al diagnóstico de la enfermedad, el período de de actividad de la enfermedad, el tratamiento con base en sales de oro, D-penicilamina**

azatioprina y las manifestaciones articulares, mucocutáneas y gastrointestinales (hepatomegalia y alteraciones esofágicas) fueron factores relacionados con el desarrollo de tumores sólidos.

BIBLIOGRAFIA

1. Sporn M. The war on cancer. *Lancet* 1996;347:1377-81.
2. Sela Ofer, Shoenfeld Y. Cancer in Automimmune Diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 77-87.
3. Abu-Shakra M, Gladman D, Urowitz M. Malignancy in Sytemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheum* 1996;39:1050-54.
4. Schuermann H: Maligne tumoren bei dermatomyositis und progressive slerodermie. *Arch Dermatol Syph* 1951; 192:575-82.
5. Christianson H, Brunsting L, Perry H: Dermatomyositis. Unusual features, complications, and treatment. *Arch Dermatol* 1956;74:581-89.
6. Roumm A, Medsger T. Cancer and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1985;78:1336-40.
7. Baker G, Kahl L, Zee B, Stolzer B, Agarwal A, Medsger T. Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. *Am J Med* 1987;83:1-9.
8. Ortiz A, Gonzalez-Parra E, Alvarez-Costa G, Egido J. Bladder cancer after cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *Nephron* 1992;60:378-9.
9. Kinlen L. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med* 1985;78:44-49.
10. Mortalidad 1992. Subsecretaría de coordinación y desarrollo. Dirección general de estadística, informática y evaluación.
11. Censo de 1995 del Departamento de Bioestadística Médica y Archivo clínico.
12. Tan E, Cohen A, Fries J y colaboradores. The 1982 revised for classification of systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-77.
13. Arnett F, Edworthy S, Bloch D y colaboradores. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;315-24.

14. Fox R, Robinson C, Card J, Kozin F, Howell F. Sjögren's syndrome: proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986;29:577-85.
15. Masi A, Rodnan G, Medsger T y colaboradores. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:81-90.
16. Bohan A, Peter J. Polymyositis and Dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:344-47.
17. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O and Allander E. Risk of Cancer in patients with Dermatomyositis or Polymyositis. *N Engl J Med* 1992;326:363-7.
18. Fraire A, Greenber S. Carcinoma and diffuse interstitial fibrosis of lung. *Cancer* 1973;31:1078-86.
19. Peters-Golden M, Wise E, Hochberg M, et al. Incidence of lung cancer in systemic sclerosis *J Rheumatol* 1985;12:1136-39.
20. Naschitz J, Rosner I, Rozenbaum M, Elias N and Yeshurun D. Cancer-Associated Rheumatic Disorders Clues to Occult Neoplasia. *Arthritis Rheum* 1995;24:231-42.
21. Fries J, Bloch D, Spitz P et al. Cancer in rheumatoid arthritis: a prospective long-term study of mortality. *Am J Med* 1985;78:56-59.
22. Seda H and Alarcón g. Musculoskeletal syndromes associated with malignancies. *Curr Op Rheumatol* 1995;7:48-53.
23. López Dupla M, Khamashta M, Pintado Garcia V, Lavilla Uriol P, Valencia Ortega E and Gil Aguado Antonio. Malignancy in Systemic Lupus Erythematosus: a Report of Five Cases in a Series of 96 Patients. *Lupus* 1993;2:377-80.
24. Doll R. An epidemiologic perspective of the biology of cancer. *Cancer Res* 1978;38:3573.
25. Dubois Lupus Erythematosus. 4ta Edition 1993. D.J. Wallace. 322-330.
26. Matsumoto T, Yoshimine T, Shimouchi K, Shiota H, Kuwabara N, Fukuda Y and Hoshi T. The Liver in Systemic Lupus Erythematosus: Pathologic Analysis of 52 Cases and Review of Japanese Autopsy Registry Data. *Hum Pathol* 1992;23:1151-1158.
27. Cash J and Klippel J. Is Malignancy a Major Concern In Rheumatoid Arthritis Patients? *J Clin Rheumatol* 1995;1:14-22.
28. Symmons D, Ahern M, Bacon P, et al. Lymphoproliferative malignancy in rheumatoid

- arthritis. A study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 1984;43:132-35.
29. Kinlen L. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med* 1985;78:44-49.
 30. Canoso J, Cohen A. Malignancy in a series of 70 patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1974;17:383-90.
 31. Nyberg G, Eriksson O, Westberg N. Increased incidence of atypia en women with systemic lupus erythematosus treated with chemotherapy. *Arthritis Rheum* 1981;24:648-50.

ANEXOS

Anexo 1

TUMORES SOLIDOS

Clasificación Internacional de Enfermedades/OMS-10 a revisión [CIE-10a].

Tumores malignos de labio, cavidad oral y faringe (COO-C14)

Tumor maligno de labio

Tumor maligno de la base de la lengua

Tumor maligno de partes no especificadas de la lengua

Tumor maligno de la encía

Tumor maligno del suelo de la boca

Tumor maligno del paladar

Tumor maligno de partes no especificadas de la boca

Tumor maligno de las glándulas parótidas

Tumor maligno de partes no especificadas de glándulas salivales

Tumor maligno de amígdalas

Tumor maligno de orofaringe

Tumor maligno de nasofaringe

Tumor maligno de senos piriformes

Tumor maligno de hipofaringe

Tumores malignos de otros sitios de labio, cavidad oral y faringe

Tumores malignos de órganos digestivos (C15-C26)

Tumor maligno de estómago

Tumor maligno de intestino delgado

Tumor maligno de colón

Tumor maligno de la unión rectosigmoidea

Tumor maligno de recto

Tumor maligno de ano y canal anal

Tumor maligno de hígado y conductos biliares intrahepáticos

Tumor maligno de la vesícula biliar

Tumor maligno de otros sitios del tracto biliar

Tumor maligno del páncreas

Tumor maligno de otros sitios digestivos mal definidos

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

Tumor maligno de la cavidad nasal y oído medio

Tumor maligno de senos accesorios

Tumor maligno de laringe

Tumor maligno de tráquea

Tumor maligno de bronquios y pulmón

Tumor maligno de timo

Tumor maligno de corazón, mediastino y pleura

Tumor maligno de órganos intratorácicos

Tumores malignos de hueso y cartilago articular (C40-C42)

Tumor maligno de hueso y cartilago de extremidades

Tumor maligno de hueso y cartilago de otros sitios

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

Melanoma maligno de piel

Otros tumores malignos de piel

Tumores malignos mesoteliales y de tejidos blandos (C45-49)

Mesotelioma

Sarcoma de Kaposi

Tumores malignos de nervios periféricos y Sistema Nervioso Autónomo

Tumores malignos de peritoneo y retroperitoneo

Tumores malignos otros tejidos conectivos y tejidos blandos

Tumores de mama (C5)

Tumores malignos de órganos genitales femeninos (C51-C58)

Tumor maligno de vulva

Tumor maligno de cuello uterino

Tumor maligno de cuerpo uterino

Tumor maligno de útero de parte no especificada

Tumor maligno de ovario

Otros tumores malignos de órganos genitales femeninos

Tumores malignos de órganos genitales masculinos (C60-C63)

Tumor maligno de pene

Tumor maligno de próstata

Tumor maligno de testículo

Otros tumores malignos de órganos genitales masculinos

Tumores malignos del tracto urinario (C64-C68)

Tumor maligno de pelvis renal

Tumor maligno de uretra

Tumor maligno de vejiga

Otros tumores malignos de órganos urinarios

Tumores malignos de ojo, cerebro y otras partes del Sistema Nervioso Central (C69-C72)

Tumor maligno de ojo y anexos

Tumor maligno de meninges

Tumor maligno de cerebro

Tumor maligno de médula espinal

Tumor maligno de nervios craneales y otras partes del Sistema Nervioso Central

Tumores malignos de tiroides y otras glándulas endocrinas

Tumores malignos mal definidos secundarios y de sitios no especificados (C76-C80)

Tumor maligno de otros sitios mal definidos

Tumor maligno secundario y no especificado de nódulos linfáticos

Tumor maligno secundario de órganos respiratorios y digestivos

Tumor maligno secundario de otros sitios

Tumor maligno en sitio no especificado

ANEXOS 2

Antecedentes personales patológicos:

Enfermedades exantemáticas y febriles en la infancia:

29. Ent. exantemáticas de la infancia sí no nhd
 30. Especificar _____
 31. Especificar _____

Enfermedades concomitantes:

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

42. Fecha de inicio de 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: [± 1 año de la fecha del Dx]

44. SINTOMAS GENERALES sí no nhd
 45. fiebre sí no nhd
 46. pérdida de peso sí no nhd
 47. fatiga-astenia-adinamia sí no nhd
 48. ARTICULARES sí no nhd
 49. artritis sí no nhd
 50. artralgias sí no nhd
 51. Jaccoud sí no nhd
 52. MUCOCUTANEAS sí no nhd
 53. eritema sí no nhd
 54. fotosensibilidad sí no nhd
 55. alopecia sí no nhd
 56. úlceras orales sí no nhd
 57. exantemas sí no nhd
 58. esclerodermia sí no nhd
 59. vasculitis cutáneas sí no nhd
 60. ptequias sí no nhd
 61. MUSCULARES sí no nhd
 62. miositis sí no nhd

63.	HEMATOLOGICAS	---	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.	linfadenopatia	---	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.	NEUROLOGICAS	---	si	---	no	---	nhd
87.	mononeuritis múltiple	---	si	---	no	---	nhd
88.	polineuropatia	---	si	---	no	---	nhd
89.	convulsiones	---	si	---	no	---	nhd
90.	palcoasias	---	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	___	si	___	no	___	nhd
101.	trombosis venosa	___	si	___	no	___	nhd
102.	oclusión arterial	___	si	___	no	___	nhd
103.	úlceras en piernas	___	si	___	no	___	nhd
104.	isquemia cerebral transitoria	___	si	___	no	___	nhd
105.	abortos	___	si	___	no	___	nhd
106.	lívido reticularis	___	si	___	no	___	nhd
107.	Raynaud	___	si	___	no	___	nhd
108.	SENTIDOS	___	si	___	no	___	nhd
109.	neuritis óptica	___	si	___	no	___	nhd
110.	retinopatía	___	si	___	no	___	nhd
111.	queratoconjuntivitis sicca	___	si	___	no	___	nhd
112.	xerostomía	___	si	___	no	___	nhd
113.	perforación septum nasal	___	si	___	no	___	nhd
114.	uveítis	___	si	___	no	___	nhd
115.	otros para craneales	___	si	___	no	___	nhd

Crterios de clasificación de la enfermedad autoinmune reumática

LUPUS ERYTEMATOSO GENERALIZADO

116.	poliartritis no erosiva	___	si	___	no	___	nhd
117.	eritema malar	___	si	___	no	___	nhd
118.	fotosensibilidad	___	si	___	no	___	nhd
119.	úlceras orales	___	si	___	no	___	nhd
120.	lupus discoides	___	si	___	no	___	nhd
121.	daño neurológico	___	si	___	no	___	nhd
122.	aerossitis	___	si	___	no	___	nhd
123.	afección renal	___	si	___	no	___	nhd
124.	daño hematológico	___	si	___	no	___	nhd
125.	Acs antinucleares	___	si	___	no	___	nhd
126.	daño inmunológico	___	si	___	no	___	nhd
127.	suma criterios LEG	___	si	___	no	___	nhd

ARTRITIS REUMATOIDE

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

ESCLEROSIS GENERAL PROGRESIVA

138.	endurecimiento de piel	___	si	___	no	___	nhd
139.	Raynaud	___	si	___	no	___	nhd
140.	esclerosis proximal	___	si	___	no	___	nhd
141.	calcinosis	___	si	___	no	___	nhd
142.	afección esofágica	___	si	___	no	___	nhd
143.	compromiso pulmonar	___	si	___	no	___	nhd
144.	telangiectasias	___	si	___	no	___	nhd
145.	Sci-70 o centrómero	___	si	___	no	___	nhd
146.	biopsia con fibrosis	___	si	___	no	___	nhd
147.	cicatrices en punta de dedos	___	si	___	no	___	nhd
148.	suma criterios EGP	___	si	___	no	___	nhd

DERMATOMIOSITIS - POLIMIOSITIS

149.	debilidad muscular	___	si	___	no	___	nhd
150.	evidencia histológica	___	si	___	no	___	nhd
151.	evidencia enzimática	___	si	___	no	___	nhd
152.	electromiografía	___	si	___	no	___	nhd
153.	pápulas de Gottron	___	si	___	no	___	nhd
154.	heliotropo	___	si	___	no	___	nhd
155.	suma criterios PM-DM	___	si	___	no	___	nhd

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONJUNTIVO

156.	edema de manos	___	si	___	no	___	nhd
157.	acroesclerosis	___	si	___	no	___	nhd
158.	Raynaud	___	si	___	no	___	nhd
159.	artritis	___	si	___	no	___	nhd
160.	miositis	___	si	___	no	___	nhd
161.	antiRNP > 1:1600	___	si	___	no	___	nhd
162.	suma criterios EMTc	___	si	___	no	___	nhd

SINDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

163.	queratoconjuntivitis sicca	___	si	___	no	___	nhd
164.	Schirmer	___	si	___	no	___	nhd
165.	Rosa de Bengala	___	si	___	no	___	nhd
166.	xerostomia	___	si	___	no	___	nhd
167.	biopsia salival	___	si	___	no	___	nhd
168.	crecimiento glandular	___	si	___	no	___	nhd
169.	sialografía	___	si	___	no	___	nhd
170.	gammagrafía	___	si	___	no	___	nhd
171.	ANA	___	si	___	no	___	nhd
172.	anti-Ro o Anti-La	___	si	___	no	___	nhd
173.	suma criterios SS	___	si	___	no	___	nhd

Tratamiento en el INNSZ durante la evolución

	FECHA DE INICIO			FECHA DE SUSPENSION		
174. CLQ/HCO	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _
	día	mes	año	día	mes	año
175. CLQ/HCO	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _
	día	mes	año	día	mes	año
176. CLQ/HCO	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _
	día	mes	año	día	mes	año
177. CLQ/HCO	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _
	día	mes	año	día	mes	año
178. CLQ/HCO	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _
	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
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

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

215. Metotrexate

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

216. Metotrexate

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

217. Metotrexate

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

218. Metotrexate

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

219. MTX + AZA

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

220. MTX + AZA

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

221. MTX + AZA

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

222. Azulfidina

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

223. Azulfidina

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

224. Azulfidina

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

225. Sales oro

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

226. Sales oro

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

227. Sales oro

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

228. D-penicilam

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

229. D-penicilam

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

230. D-penicilam

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

231. 6-MP

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

232. 6-MP

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

233. 6-MP

__	__	__
dia	mes	año

__	__	__
dia	mes	año

FECHA DE INICIO

FECHA DE SUSPENSIÓN

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: _____

_____|_____|_____|
 día mes año

_____|_____|_____|
 día mes año

244. Otras drogas

_____|_____|_____|
 día mes año

_____|_____|_____|
 día mes año

245. Especificar: _____

_____|_____|_____|
 día mes año

_____|_____|_____|
 día mes año

246. Otras drogas

_____|_____|_____|
 día mes año

_____|_____|_____|
 día mes año

247. Especificar: _____

_____|_____|_____|
 día mes año

_____|_____|_____|
 día mes año

248. Otras drogas

_____|_____|_____|
 día mes año

_____|_____|_____|
 día mes año

249. Especificar: _____

_____|_____|_____|
 día mes año

_____|_____|_____|
 día mes año

Periodos de remisión de la neoplasia:

1^{er} periodo

284. inicio: |_|_|_|_| |_|_|_|_|
 día mes año

285. fin: |_|_|_|_| |_|_|_|_|
 día mes año

2^o periodo

286. inicio: |_|_|_|_| |_|_|_|_|
 día mes año

287. fin: |_|_|_|_| |_|_|_|_|
 día mes año

3^{er} periodo

288. inicio: |_|_|_|_| |_|_|_|_|
 día mes año

289. fin: |_|_|_|_| |_|_|_|_|
 día mes año

4^o periodo

290. inicio: |_|_|_|_| |_|_|_|_|
 día mes año

291. fin: |_|_|_|_| |_|_|_|_|
 día mes año

Tratamiento de la neoplasia:

292. Quimioterapia |_|_| sí |_|_| no |_|_| nhd

293. Especificar _____

294. Radioterapia |_|_| sí |_|_| no |_|_| nhd

295. Especificar _____

296. Cirugía |_|_| sí |_|_| no |_|_| nhd

297. Especificar _____

Observaciones
