

11244¹⁶



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

SUBDIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL ISSSTE
" 20 DE NOVIEMBRE "

**" FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS AL
DESARROLLO DE NEOPLASIAS EN PACIENTES
CON ARTRITIS REUMATOIDE "**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. MARCO ANTONIO RUVALCABA PRIEGO

ASESOR CLÍNICO:

DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. CÉSAR ÁNGEL HERNÁNDEZ GUERRERO
COLABORADOR: **DRA. VANESA GORDILLO HUERTA**



ISSSTE

MÉXICO, D.F. SEPTIEMBRE DEL 2003.



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).

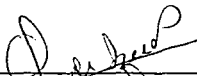
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

AUTORIZACIONES:



Dr. Mauricio Di Silvio Lopez
subdirector de enseñanza.

Dra. Feder Trazoque Palazuelos.
Profesor titular curso de Reumatología.




Dr. César Angel Hernández Guerrero
Asesor metodológico.



Dr. Marco Antonio Ruyalcaba Priego.
Residente de Reumatología.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Marco Antonio Ruyalcaba Priego
FECHA: 13 - Octubre - 03
FIRMA: 

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA:

A Nora, por su apoyo y sus desvelos, por hacer posible este sueño llamado vida.

A mis hijos por su espera incondicional.

A Virginia y Antonio, y su espíritu incansable de lucha.

A nuestros pacientes, que hacen posible nuestra razón de ser.

Con respeto y admiración, a nuestros maestros, gracias por mostrarnos el valor de ser médicos.

A la libertad de ser uno mismo, de cumplir con tus sueños, de labrar tu realidad

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ÍNDICE

Dedicatorias	3
Índice	4
Introducción	5
Planteamiento del problema	9
Hipótesis	10
Material y método	11
Diseño	14
Análisis estadístico	16
Resultados	17
Discusión	33
Conclusiones	39
Referencias bibliográficas	44

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I. Introducción.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Diversos estudios han descrito una zona de convergencia entre las enfermedades reumáticas, los fenómenos autoinmunes y las neoplasias. De esta manera se ha podido identificar el inicio de una enfermedad reumática como primera manifestación de una neoplasia, tal es el caso de artritis reumatoide, dermatomiositis, escleroderma y vasculitis, las cuales se comportan como verdaderos síndromes paraneoplásicos; cursando solo como enfermedades reumáticas durante algunos meses o años para después asociarse con la presencia de neoplasia.⁽¹⁾

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica, autoinmune, de etiología multifactorial; que se caracteriza por inflamación articular simétrica, con predominio de afectación en articulaciones diartrodiales, con curso clínico variable y con una gran diversidad de manifestaciones sistémicas^(1,2,3,4).

Su distribución es mundial y afecta a todos los grupos étnicos, es mas frecuente entre la 4ª y 6ª décadas de la vida⁽³⁾, siendo poco común en el séptimo decenio de la vida,⁽²⁾ con una prevalencia en la población estadounidense del 0.3% al 1.5%, y afectación al género femenino de 0.5 / 1000 / año y de 0.2 / 1000 / año en el género masculino, con predominio en mujeres de 2-4:1.⁽⁵⁾ En México se estima que la prevalencia global promedio es de 1%.⁽⁶⁾

Desde hace mas de 30 años se ha descrito que los pacientes portadores de AR pueden desarrollar algún tipo de enfermedad neoplásica, sin embargo no se han realizado investigaciones actuales dirigidas a la búsqueda intencionada de factores de

riesgo relacionados con el desarrollo de enfermedades neoplásicas, en pacientes con AR.⁽⁷⁾

Las primeras descripciones realizadas sobre esta asociación (AR y enfermedades neoplásicas), fueron hechas por Abbatt y Lea en 1958, cuando observaron un incremento en la incidencia de leucemias en los pacientes con AR. Posteriormente Lea en 1964, describe un incremento en la presencia de linfomas en pacientes con AR. Por el contrario, en un estudio realizado en la clínica Mayo en un periodo comprendido entre 1950 y 1975 no encontraron un incremento en la incidencia de neoplasias en pacientes con artritis reumatoide.⁽⁸⁾ Así mismo en un estudio realizado por Witrak y Conn en 1979, no observaron diferencias entre el tipo de linfomas que se presentan en pacientes con AR y aquellos sin AR.⁽⁸⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se ha descrito también que el uso de algunos fármacos modificadores de la enfermedad, (FARME)⁽⁸⁾ como Metotrexate, ciclofosfamida, ciclosporina y azatioprina, así como agentes biológicos (anticuerpos dirigidos contra factor de necrosis tumoral alfa {anti-TNF- α })⁽⁹⁾ utilizados en el tratamiento, pueden incrementar el riesgo para desarrollar neoplasias en los pacientes con AR.⁽⁸⁾ El metotrexate es el FARME mas utilizado, y su actividad inmunosupresora es a través de inhibir la producción de poliaminas, que son esenciales para el crecimiento y replicación del linfocito, además actúa como antagonista competitivo de interleucinas, causa cambios en la cromatina y por lo tanto transformación de las células, observándose relación con la presencia de linfoma no Hodgkin's (LNH), melanoma y leucemia en varios pacientes tratados con metotrexate.⁽¹⁰⁾ Debido a estos hallazgos la búsqueda intencionada de esta relación se ha incrementado a tal grado que Williams y colaboradores realizaron una investigación en 5,803 pacientes con AR, en donde reportan la presencia de 24 casos de linfomas y 10

de leucemias relacionados con el uso de metotrexate y azatioprina concluyendo que estos FARME causan un pequeño incremento en el riesgo de linfoma. En otro estudio realizado por Bolonga y colaboradores reportan una incidencia de enfermedades neoplásicas del 1.8% en pacientes con AR que recibieron metotrexate como FARME presentando tanto linfomas como tumores sólidos. ⁽¹¹⁾

Los reportes de la frecuencia de asociación entre AR y enfermedades neoplásicas es variable y oscila entre 0.2 hasta 2.2%.⁽¹²⁾ No hay un tiempo limite entre el diagnóstico de AR y la asociación con algún tipo de neoplasia en estos pacientes pero se ha descrito que puede presentarse dentro de los primeros dos años de evolución hasta un tiempo máximo de 17 años.⁽⁸⁾

El desarrollo de neoplasias en los pacientes con AR propone también mecanismos que resultan de la generación de autoanticuerpos o de invasión directa a la articulación y/o músculo por las células neoplásicas,⁽¹³⁾ así como lesión por invasión de células metastásicas de neoplasias distales ⁽¹⁴⁾.

Participación de autoanticuerpos. En un intento por comprender con mayor detalle la asociación entre AR y enfermedades neoplásicas, se ha estudiado la participación de diversos autoantígenos que estimulan la síntesis de diversos tipos de autoanticuerpos, mismos que pueden estar relacionados con el desarrollo de algún tipo de neoplasia en los pacientes con AR, describiéndose asociación no sólo con neoplasias malignas, sino también con las benignas (describiéndose casos de asociación con miomatosis uterina), estos autoanticuerpos han sido medidos en el suero de pacientes con tumores sólidos o con neoplasias hematológica. ^(13, 15)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Artritis Reumatoide y Linfomas: Los linfomas son un grupo de enfermedades linfoproliferativas que se han relacionado cada vez con mayor frecuencia con la presencia de AR, su asociación parece estar ligada con factores de índole citogenética, considerándose esta asociación como un factor determinante en el pronóstico de éstos pacientes. ^(16, 17) Se han descrito alteraciones en la función celular de granulocitos, monocitos, células T-colaboradoras, células asesinas naturales, y una deficiente producción de interferon alfa (IFN- α), que pueden influir en el desarrollo de neoplasias. ⁽¹⁸⁾

En la búsqueda de factores relacionados con el desarrollo de neoplasias hematológicas, como el linfoma en los pacientes con AR se encuentran algunas determinantes que quizás nos ayuden a comprender el entorno en el cual ambas enfermedades pueden entrecruzarse:

1. Ambas enfermedades cursan con proliferación anormal de clones de linfocitos.
2. Existe una predisposición genética y ambiental de ambas condiciones.
3. La estimulación crónica del sistema inmune resulta en la transformación maligna de células B.

Y se presupone que el tratamiento de la artritis reumatoide predispone a la aparición de enfermedades linfoproliferativas ^(12, 19).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Objetivos.

1. Buscar la frecuencia de asociación entre artritis reumatoide y enfermedades neoplásicas.
2. Describir si existen factores de riesgo relacionados al desarrollo de neoplasias en los pacientes con artritis reumatoide.

Justificación.

El conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de neoplasia en los pacientes con artritis reumatoide puede hacer posible identificar tempranamente aquellos pacientes con riesgo potencial y realizar un seguimiento más exhaustivo de su evolución.

El reconocer tempranamente esta asociación permitirá un mejor pronóstico en la evolución y en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

Planteamiento del problema.

En México no existen estudios de prevalencia, frecuencia, e incidencia de esta asociación. Se desconoce con detalle si existen factores de riesgo identificables que puedan determinar el curso de ésta asociación; y si alguno de estos factores puede ser modificado interviniendo directamente sobre el curso natural de la enfermedad.

Por lo que el planteamiento del problema puede dirigirse hacia dos interrogantes:

1. ¿Con qué frecuencia se asocia la artritis reumatoide a enfermedades neoplásicas?
2. ¿Qué factores de riesgo pueden influir en el desarrollo de esta asociación?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Hipótesis.

La artritis reumatoide es una enfermedad que tiene un trasfondo genético y de autoinmunidad, y puede verse modificada por factores ambientales. Y Para el desarrollo de neoplasias se requiere de la participación tanto de factores genéticos, ambientales y de mecanismos de autoinmunidad, entonces, la artritis reumatoide y las enfermedades neoplásicas pueden compartir factores de riesgo para su asociación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II. Material y Método.

II.1 Lugar y duración.

La información se obtuvo por medio de una hoja de recolección de datos, tomados del expediente clínico. Y se realizó por personal médico: médicos residentes del servicio de Reumatología, del Centro Médico Nacional ISSSTE "20 de Noviembre". Todos los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión estipulados previamente. Considerando como universo de estudio a todos los pacientes con artritis reumatoide atendidos en el servicio de reumatología, de este centro médico nacional durante el periodo comprendido de Enero de 1998 a Diciembre del 2002.

II.2- Grupo de estudio.

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide y enfermedad neoplásica asociada, tratados en el servicio de Reumatología. CMN "20 de Noviembre." Se denominaron indistintamente como: Grupo uno, grupo de AR y neoplasia, o grupo de estudio.

II.3- Grupo testigo.

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide y sin diagnóstico de enfermedad neoplásica asociada. Se denominaron indistintamente como: grupo dos, grupo control o grupo de AR sin neoplasia.

II.4- Tamaño de la muestra.

Muestra aleatoria no probabilística.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II.5- Criterios de inclusión.

- a) Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide y enfermedad neoplásica asociada (tanto de carácter benigno como maligna).
- b) Que se cuente con el expediente clínico completo.
- c) Que cumpla con los requisitos solicitados en la hoja de recolección de datos.

II.6- Criterios de no inclusión.

- a) Pacientes en edad pediátrica.
- b) Que no se cuente con el expediente clínico completo.
- c) Pacientes con diagnóstico de AR y neoplasia, pero con diagnóstico inicial de esta última y posteriormente diagnóstico de AR.

II.7- Criterios de eliminación.

- a) Llenado incorrecto de la hoja de recolección de datos.

II.8- Variables**II.8.1 Dependientes:**

- Artritis reumatoide.
- Enfermedad neoplásica.

II.8.2 Independientes:

- Edad.
- Género.
- Tiempo del diagnóstico de artritis reumatoide.
- Tipo de neoplasia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Tabaquismo.
- Exposición a agentes carcinogénicos.
- Tiempo transcurrido entre el inicio de artritis reumatoide y su asociación con enfermedad neoplásica.
- Presencia de enfermedades asociadas.
- Características clínicas del paciente al momento del diagnóstico de artritis reumatoide.
- Clase funcional al momento del diagnóstico de AR y al momento de diagnóstico de enfermedad neoplásica.
- Exámenes de laboratorio: de función hepática, citometría hemática completa, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y creatinfosfocinasa.
- Uso de metotrexate.
- Dosis promedio de metotrexate durante el periodo de investigación. Y combinación con otros de FARME.
- Asociación de fármacos modificadores de la enfermedad, tiempo de duración del tratamiento y dosis promedio por año.
- Uso de esteroides vía oral, tipo del mismo, dosis promedio por año y tiempo de duración del tratamiento.
- Uso de esteroides parenteral, tipo del mismo y dosis promedio por año.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II. 9- Diseño del estudio.

II.9.1 Tipo de investigación:

1. Descriptivo.
2. Retrospectivo.
3. Abierto.
4. Observacional.
5. Longitudinal.
6. Casos y controles.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II.9.2 Parámetros de medición.

Se anotaron los siguientes datos:

- a) La edad se midió en años.
- b) El género se reportó como masculino o femenino
- c) El Tiempo de diagnóstico se anotó en número de años que se conoce con el diagnóstico de artritis reumatoide.
- d) Diagnóstico de la enfermedad neoplásica asociada.
- e) Número de articulaciones inflamadas al momento del diagnóstico.
- f) Edad de inicio de tabaquismo, número de cigarrillos al día y tiempo de exposición a este.
- g) Tiempo transcurrido en años del inicio de la artritis reumatoide y la asociación con enfermedad neoplásica.
- h) Exposición o no a agentes carcinogénicos.
- i) Tiempo transcurrido en años entre inicio de la terapia con metotrexate, dosis promedio por año y tiempo de duración de la terapia o combinaciones con otros FARME.

- j) Tipo de enfermedad asociada.**
- k) Síntomas al momento del diagnóstico de AR.**
- l) Clasificación funcional al momento del diagnóstico de AR.**
- m) Valores de laboratorio reportados así como cifras de factor reumatoide, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina.**
- n) Administración o no de otro modificador de la enfermedad, el tiempo de tratamiento y su dosis promedio por año, o el número de asociaciones de FARME presentes.**
- o) Utilización de esteroides por vía enteral o parenteral, tiempo de duración del tratamiento así como la dosis promedio por año.**
- p) Número de hospitalizaciones por año así como la causa de ésta.**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II.9.3 Análisis estadístico.

Para el análisis de los resultados se empleó la estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se expresaron en la forma de media y desviación estándar. Las variables medidas en escala cualitativa se expresaron en la forma de proporciones. Para el análisis estadístico de las asociaciones se utilizó la prueba de X^2 de Mantel-Haenzel, considerando como una asociación estadísticamente significativa con un valor de $p < 0.05$. La prueba de t ; para comparar promedios entre ambos grupos, considerando una asociación como estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$.

II.9.4 Métodos matemáticos para análisis de datos.

Se utilizó el programa estadístico SPSS. 10 y STATA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

III. Resultados.

En nuestro trabajo se incluyeron inicialmente hombres y mujeres que tuvieran el diagnóstico de artritis reumatoide y alguna enfermedad neoplásica para el grupo en estudio y para el grupo control también se incluyeron hombres y mujeres con el diagnóstico de artritis reumatoide sin asociarse con alguna enfermedad neoplásica; resultando en el primer grupo 28 mujeres y 6 hombres mientras que para el segundo grupo fueron 67 mujeres y 5 hombres, siendo más importante y más frecuente la afectación a pacientes del genero femenino comparado con el masculino. Por lo que en nuestro estudio se decidió con la finalidad de homogeneizar ambos grupos, excluir de la investigación a los pacientes del género masculino. Resultando así para el grupo de casos y controles un total de 28 y 67 mujeres respectivamente.

La edad para el grupo de pacientes con AR y neoplasia osciló entre los 46.5 y 59.0 años con una media de 52.2 años. Mientras que para el grupo control la edad osciló entre 44.5 a 57.7 años con una media de 52.0. Existiendo para ambos grupos una similitud en cuanto a la distribución por edad (tabla 1).

Tabla 1. Edad expresada en años.

GRUPO	MEDIA	MINIMA	MAXIMA
AR- NEOPLASIA	52.5	46.5	59.0
AR SIN NEOP*	52.0	44.5	57.7

p= 0.73

*Grupo de artritis reumatoide sin neoplasia

En cuanto al antecedente de padecimiento familiar de enfermedades neoplásicas en ambos grupos, encontramos los siguientes resultados: Para grupo de AR y neoplasia, se determinó que 13 de los 28 pacientes referían el antecedente familiar de algún tipo de enfermedad neoplásica, y solo 10 de los 67 pacientes del grupo control

refirieron este antecedente. Expresándose como un factor importante de asociación en nuestro grupo de estudio, determinándose un OR: 4.94, un riesgo relativo (RR) de 4.94 con intervalo de confianza: 1.81 - 13.44, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p=0.002$ (tabla 2).

Tabla 2. Antecedente familiar de neoplasia.

GRUPO	REFERIDO	NEGADO	TOTAL
AR - NEOPLASIA	13	15	28
AR SIN NEOP*	10	57	67

$\chi^2=9.03$ $p=0.002$ RR: 3.11 OR (95%): 4.94 IC: 1.81 - 13.44

*Grupo de artritis reumatoide sin neoplasia

El tipo de neoplasia documentada en antecedentes familiares, en ambos grupos se describe en la tabla 3. De esta manera para el grupo de AR y neoplasias la asociación más frecuente fue con Cáncer (Ca) de mama y para el grupo control los más importantes fueron Cáncer Cervicouterino (Ca Cu), Ca de mama y Ca de estómago.

Tabla 3. Antecedente familiar de neoplasia.

Pacientes con AR + Neoplasia

Pacientes con AR sin neoplasia.

NÚMERO	TIPO DE NEOPLASIA.	NÚMERO	TIPO NEOPLASIA
1	Ca papilar de tiroides	1	Miomatosis uterina
1	Sarcoma	2	Linfoma no Hodgkin's
1	Ca de estómago	1	Ca de pulmón
2	Ca Cu	2	Ca Cu
2	Linfoma no Hodgkin's	2	Ca de estómago.
4	Ca de mama	2	Ca de mama
17	Sin antecedente neoplasia	57	Sin antecedente de neoplasia
TOTAL		TOTAL	
28		67	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Con respecto al antecedente de tabaquismo, número de cigarrillos consumidos al día y tiempo de exposición, se encontraron los siguientes resultados:

Tabla 4. Antecedente de tabaquismo.

GRUPOS	SI FUMAN	NO FUMAN	TOTAL
AR-NEOPLASIA	13	15	28
AR-SIN NEOP*	8	59	67

N^o:11.71 p = 0.00036 OR: 6.39 IC (95%): 2.24 - 18.21

*Grupo de Artritis reumatoide sin neoplasia.

Es evidente la importancia del antecedente de consumo de cigarrillos en el grupo de pacientes con neoplasia. Este factor de riesgo estuvo presente en 13 pacientes, afectando a un 46% en nuestro grupo de estudio, encontrándose un valor de $p = 0.00036$, un OR: 6.39 con IC (95%): 2.24 - 18.21, representando una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo control. Donde determinamos el antecedente de tabaquismo en 8 pacientes para obtener un total de 13.5% en este grupo.

Separando a los 13 pacientes con antecedente de tabaquismo, no se encontró predominio en el tiempo de consumo de cigarrillos. Representado en la tabla 5.

Tabla 5. Tiempo de consumo de tabaco

TIEMPO	PACIENTES
0 - 5 años.	5
6 - 10 años.	2
11 - 15 años.	2
> 15 años.	4
Total.	13

N^o:0.42 p = 0.51 OR: 1.86 IC (95%): 0.53 - 6.46

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Siendo un grupo tan pequeño, no se determinó un valor estadísticamente significativo en la distribución de los subgrupos por tiempo de consumo de cigarrillos, así determinándose un valor de $p = 0.42$, con OR: 1.86 y un IC (95%): 0.53 - 6.46

En relación al número de cigarrillos consumidos por día, los pacientes se dividieron en aquellos que consumían de 1 a 9, de 10 a 15, de 15 a 20 y más de 20. Encontrándose un importante predominio en el consumo entre 1 a 9 cigarrillos por día lo cual representamos a continuación. (tabla 6)

Tabla 6. Consumo de 1 a 9 cigarrillos por día.

GRUPOS.	ACEPTADO.	NEGADO.	TOTAL.
AR-NEOPLASIA	10	18	28
AR SIN NEOP*	8	59	67

$N^{\circ}: 5.8$ $p = 0.016$ OR: 4.09 IC (95%): 1.4 - 11.93

*Grupo de Artritis reumatoide sin neoplasia.

Fueron 10 pacientes de los 13 con antecedente de tabaquismo consumían entre 1 a 9 cigarrillos por día al momento de realizar el diagnóstico de AR., los tres pacientes restantes, se distribuyeron de la siguiente manera: Dos en el grupo de 10 a 15 cigarrillos y uno para el grupo de 15 a 20 cigarrillos, sin encontrarse un valor estadísticamente significativo en la cantidad que consumían estos tres pacientes, no siendo así para aquellos pacientes donde la cantidad en el consumo de cigarrillos osciló entre 1 a 9 donde se determinó un valor de $p = 0.016$, con un OR: 4.09, y un IC (95%): 1.4 - 11.93, representando un valor estadísticamente significativo.

Con respecto al antecedente de exposición a otras sustancias carcinogénicas no se encontró relación con este factor en ambos grupos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Al investigar las características clínicas al inicio de la AR, nosotros buscamos si esta se relacionaba con algún componente vascular como presencia de úlceras cutáneas en las extremidades, vasculitis, hemorragias subungüeaes, hemorragias en astilla, equimosis, púrpura y la presencia de fiebre; no se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos grupos. No siendo así en pacientes con presencia de petequias, en donde encontramos 7 de los 28 pacientes afectados, y sólo 2 de los 67 pacientes del grupo control (AR sin neoplasia) para un OR: 10.83, con un RR: 8.37 y un IC: 2.08 - 56.23, siendo un valor de $p = 0.003$ (tabla 7).

Tabla 7. Petequias.

GRUPO.	PRESENTE.	AUSENTE	TOTAL
AR - NEOPLASIA	7	21	28
AR SIN NEOP*.	2	65	67

$\chi^2 = 8.74$ $p = 0.003$ RR: 8.37 OR: 10.83 IC (95%): 2.08 - 56.23

*Grupo de artritis reumatoide sin neoplasia

Otro de los indicadores clínicos evaluados fue la presencia de fenómeno de Raynaud, que estuvo presente en 5 de los 28 pacientes del grupo uno (AR y neoplasia) y únicamente en 2 pacientes afectados para el grupo control (AR sin neoplasia), dando un OR: 7.06, un RR: 5.98 con IC: 1.28 - 38.9, con un valor de $p = 0.03$ (tabla 8).

Tabla 8. Fenómeno de Raynaud

GRUPO	PRESENTE	AUSENTE	TOTAL
AR - NEOPLASIA	5	23	28
AR SIN NEOP*.	2	65	67

$\chi^2 = 4.40$ $p = 0.03$ RR: 5.98 OR: 7.06 IC (95%): 1.28 - 38.9

*Grupo de artritis reumatoide sin neoplasia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Al estudiar el número de atenciones inflamadas al inicio de la enfermedad encontramos que ambos grupos se comportan de manera similar, no existiendo diferencia estadísticamente significativa. El resultado fue similar al comparar los grupos en relación a la clase funcional, pues en los dos grupos los pacientes se clasificaron en clase funcional I o II, sin encontrarse un valor que estableciera una diferencia estadísticamente significativa.

Con respecto a la pérdida de peso referida por los pacientes, se obtuvieron resultados positivos para ambos grupos. Con una diferencia significativa en el grupo de estudio (AR asociado con enfermedades neoplásicas), con pérdida de peso en el total de pacientes (28/28). En el grupo control (AR sin neoplasia) 51/67 pacientes manifestaron este descenso en el peso corporal, considerándose un resultado significativo. En la tabla 5 ejemplificamos esta relación encontrándose un RR: 1.3, con IC: 1.14 - 1.50, con un valor de $p = 0.01$

Tabla 9. Pérdida de peso.

GRUPO	PRESENTE	AUSENTE	TOTAL
AR - NEOPLASIA	28	0	28
AR SIN NEOP*	51	16	67

$\chi^2 = 6.42$ $p = 0.01$ RR: 1.31 IC (95%): 1.14 - 1.50

*Grupo de artritis reumatoide sin neoplasia

La pérdida de peso referida en nuestros pacientes la dividimos, en kilogramos, y lo expresamos de la siguiente manera: hasta 5 kilogramos (Kg), de 6 a 10 Kg, de 11 a 15 Kg y más de 15 Kg. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en aquellos pacientes con pérdida de 5 Kg y en aquellos con una pérdida ponderal entre 6 a 10 Kg, como se ilustra en las tablas 10 y 11.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el grupo de AR asociado con enfermedades neoplásicas encontramos que 13 de los 28 pacientes presentaron pérdida ponderal hasta de 5 Kg, a diferencia de lo encontrado en el del grupo control (AR sin neoplasia), donde solo 4 de los 67 pacientes refirieron esta pérdida de peso (hasta 5 Kg), dando un OR: 13.65, con IC (95%): 3.89 – 47.84, con un RR: 47.7 y un valor de $p =$ estadísticamente significativo de 0.023.

Tabla 10. Pérdida de peso de 0 a 5 Kg

GRUPO	PRESENTE	AUSENTE	TOTAL
AR- NEOPLASIA	13	15	28
AR SIN NEOP*	4	63	67

$N^{\circ}= 19,3$ $p=0.023$ RR: 7.7 OR: 13.65 IC (95%): 3.89 - 47.84

*Grupo de artritis reumatoide sin neoplasia

Al comparar ambos grupos con la pérdida de peso entre 6 a 10 Kg en el grupo uno (AR y neoplasia) persiste una cantidad similar a la previa: 13 de 28 pacientes, pero en el grupo dos (AR sin neoplasia) el número de pacientes afectados se incremento: 46 de 67, dándonos un OR: 0.39 con un RR: 0.66 e IC (95%): 0.16 – 0.97, con un valor de $p = 0.023$, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 11. Pérdida de peso de 6 a 10 Kg.

GRUPO	PRESENTE	AUSENTE	TOTAL
AR- NEOPLASIA	13	15	28
AR SIN NEOP*	46	21	67

$N^{\circ}=5,14$ $p=0.023$ RR: 0.66 OR: 0.39 IC (95%): 0.16 - 0.97

*Grupo de artritis reumatoide sin neoplasia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los marcadores bioquímicos investigados como factores asociados fueron biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático, así como factor reumatoide, reactantes de fase aguda como velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, creatinfosfocinasa, y anticuerpos antinucleares. Como resultado nosotros obtuvimos que estos marcadores bioquímicos que representaron un valor

estadísticamente significativo fueron los siguientes: niveles séricos de plaquetas, deshidrogenasa láctica (DHL), creatinfosfocinasa (CK), factor reumatoide (FR), proteína C reactiva (PCR), fosfatasa alcalina (FA). Estos resultados los mostramos en la tabla 12. Representando una diferencia estadísticamente significativa con valor de $p < 0.05$.

Tabla 12. Análisis descriptivo de los datos bioquímicos.

VARIABLE	GRUPO 1 ^a MINIMA / MÁXIMA		GRUPO 2 ^a MINIMA / MÁXIMA		MEDIA GPO 1 / GPO 2 ¹	VALOR DE p.
Plaquetas	318	342	299	207	432 / 245	0.001
DHL ^a	164.5	293	145	201	244.5 / 178	0.005
FA ^u	89	180	45	93	111.5 / 72.04	0.001
CK ³	84	119	13	69	94 / 65	0.002
Fact reumat ⁴	243	514	116	377	432 / 178	0.014
PCR ⁵	9.2	18	4	10	14.0 / 7	0.001
VSG ⁶	21.2	63.3	12	18.1	45 / 16	0.003

* AR sin neoplasia. ^a Deshidrogenasa láctica. * AR sin neoplasia. ^u Fosfatasa alcalina. [†] Proteína C reactiva.
¹ Grupo 1 y grupo 2. ³ Creatinfosfocinasa. ⁴ Factor reumatoide. ⁵ Velocidad de sedimentación globular.

Tabla 13. Análisis descriptivo de los datos en ambos grupos.

VARIABLE	ARTRITIS + NEOPLASIA. PROMEDIO / DESV ESTÁNDAR		ARTRITIS SIN NEOPLASIA PROMEDIO / DESV ESTÁNDAR	
Edad	53.1	1.68	52.20	10.93
Dx de AR ^a	1.5	0.83	1.7	0.72
Dx Neop ^b	2.17	0.54		
AST ^c	52.44	33.83	52.6	24.4
ALT ^c	42.21	27.85	42.7	20.0
DHL ^a	229.7	83.6	176.1	51.8
FA ^u	111.5	32.6	72.0	29.4
CK ³	95.7	77.5	64.2	32.2
Hemoglobina	11.35	1.9	12.1	1.5
Plaquetas	405	122.9	314	142.0
FR ⁴	429.3	313.7	284.5	200.6
PCR ⁵	13.9	7.6	7.7	4.5
VSG ⁶	45.0	11.63	15.6	4.7

^a Diagnóstico de artritis reumatoide.

^b Diagnóstico de neoplasia.

^c Aspartatransferasa

^d Alaninotransferasa

^e Deshidrogenasa láctica

^f Fosfatasa alcalina

³ Creatinfosfocinasa.

⁴ Factor reumatoide.

⁵ Proteína C reactiva.

⁶ Velocidad de sedimentación globular

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La descripción de los valores bioquímicos y de distribución por edad en ambos grupos los representamos a través de promedio y desviación estándar, los cuales mostramos en la tabla 13.

Al realizar la búsqueda sobre los tipos de neoplasias que se asocian en nuestra población de pacientes. Se observó asociación con neoplasias malignas como benignas, Siendo las de mayor frecuencia en nuestro grupo de estudio (AR y neoplasia) el linfoma no Hodgkin's y el cáncer de mama, con afectación a 5 pacientes cada uno, seguido por el cáncer papilar de tiroides y cervicouterino que afectaron a tres pacientes respectivamente, la miomatosis uterina y el meningioma se observó en dos pacientes, el resto de las neoplasias se documentó en un paciente. Tabla 14.

Tabla 14. Neoplasias relacionadas en pacientes con artritis reumatoide.

PACIENTES	TIPO DE NEOPLASIA.
1	Timoma.
1	Mieloma múltiple
1	Hemangioma.
1	Cáncer de recto.
1	Cáncer pulmonar.
1	Cáncer de ovario.
1	Basocelular.
1	Melanoma maligno.
2	Miomatosis uterina.
2	Meningioma.
3	Cáncer cervicouterino.
3	Cáncer papilar de tiroides.
5	Cáncer de mama.
5	Linfoma no Hodgkin's
Total: 28	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de artritis reumatoide y el diagnóstico de alguna de las neoplasias reportadas en el grupo de estudio (AR y neoplasia) fue variable, pero se realizó dentro de los primeros cinco años de evolución.

Al buscar el riesgo para desarrollar neoplasia en relación con el tiempo de evolución de la artritis reumatoide se encontró que dentro del primer año de evolución, solo se diagnosticó un paciente con neoplasia (1/28) en el grupo en estudio (AR y neoplasia), en este mismo periodo de tiempo en el grupo control (AR sin neoplasia) se realizó el diagnóstico de artritis reumatoide en 40 pacientes (40/67) y en 27 pacientes el diagnóstico se realizó posteriormente (tabla 15).

Tabla 15. Diagnóstico de neoplasia a un año de evolución de AR

GRUPOS.	PACIENTES.	PACIENTES	TOTAL
POSITIVOS.	1	27	28
NEGATIVOS*.	40	27	67

$\chi^2 = 27.7$ $p = 0.0001$ RR:0.94 OR:0.25 IC (95%): 0.003 - 0.19

*Grupo de artritis reumatoide sin neoplasia

Al estudiar dos años de evolución se observa mayor importancia la asociación entre artritis reumatoide y algún tipo de enfermedad neoplásica, determinándose para nuestro grupo de estudio (AR y neoplasia) el diagnóstico de neoplasia en 22 de los 28 pacientes. En el grupo control (AR sin neoplasia) se realizó diagnóstico de AR en 32/67 pacientes (tabla 16).

Tabla 16. Diagnóstico de neoplasia a dos años de evolución de AR.

GRUPO	PACIENTES	PACIENTES	TOTAL
POSITIVOS	22	6	28
NEGATIVOS*.	32	35	67

$\chi^2 = 6.437$ $p = 0.01$ RR: 1.64 OR: 4.08 IC (95%): 1.44 - 11.14

*Grupo de artritis reumatoide sin neoplasia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Para el tercer año de evolución de la artritis reumatoide en el grupo de estudio (AR y neoplasia) solo se diagnosticaron 3 pacientes más con enfermedad neoplásica asociada. Y en el grupo control (AR sin neoplasia) se realizó el diagnóstico de AR en 8 pacientes (tabla 17).

Tabla 17. Diagnóstico de neoplasia a tres años de evolución de AR.

GRUPO	PACIENTES.	PACIENTES.	TOTAL
POSITIVOS	3	25	28
NEGATIVOS*	8	59	67

$\chi^2 = 0.27$ $p = 0.60$ RR: 0.89 OR: 0.8 IC (95%): 0.21 - 3.6

*Grupo de artritis reumatoide sin neoplasia

Y finalmente a cuatro años de evolución de AR, se diagnosticaron 2 pacientes con enfermedad neoplásica en el grupo de estudio (AR y neoplasia), y en el grupo control (AR sin neoplasia) solo un paciente tenía 4 años de diagnóstico de artritis reumatoide (Tabla 18).

Tabla 18. Diagnóstico de neoplasia a cuatro años de evolución de AR.

DIAGNOSTICO	PACIENTES	PACIENTES	TOTAL
POSITIVO	2	26	28
NEGATIVO*	1	66	67

$\chi^2 = 0.017$ $p = 0.8$ RR: 2.42 OR: 2.48 IC (95%): 0.15 - 37.4

*Grupo de artritis reumatoide sin neoplasia

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Con respecto al número de pacientes asociados con alguna enfermedad neoplásica en relación al tiempo de evolución de la artritis reumatoide. Se observó un importante predominio en el segundo año de evolución, con un total de 22 pacientes. Disminuyendo la frecuencia de diagnóstico para el tercer y cuarto año de evolución. Con un valor de $P = < 0.05$ para el primer y segundo año siendo estadísticamente significativo. (tabla 19).

Tabla 19. Tiempo de evolución de AR al momento de diagnóstico de neoplasia

DIAGNOSTICO	1 AÑO	2 AÑOS	3 AÑOS	4 AÑOS	TOTAL
POSITIVO.	1	22	3	2	28
VALOR P.	0.0001	0.01	0.60	0.89	

Se realizó la búsqueda intencionada del antecedente de administración de metotrexate y el desarrollo de alguna enfermedad neoplásica en los pacientes del grupo uno (AR y neoplasia), y se encontraron los siguientes resultados. Un paciente de este grupo no recibió tratamiento con metotrexate, mientras que a 27 pacientes se les había administrado este FARME.

Durante el primer año de administración de metotrexate solo dos pacientes estuvieron relacionados al desarrollo de neoplasia, encontrándose un OR: 0.11, IC (95%): 0.24 – 0.52 y un valor de $P=0.0005$. (tabla 20).

Tabla 20. Metotrexate y riesgo de desarrollar neoplasia a un año de tratamiento.

GRUPOS	PACIENTES	PACIENTES	TOTAL
AR + NEOPLASIA	2	26	28
AR SIN NEOPLASIA	27	40	67

$X^2: 11.85$ OR: 0.11 IC (95%): 0.24 – 0.52 $p = 0.0005$

Con la administración de metotrexate a dos años de evolución cuatro pacientes estuvieron relacionados con el desarrollo de algún tipo de neoplasia, sin considerarse un riesgo importante con determinaciones de OR: 0.21, con IC (95%): 0.58 A 0.78 y un valor de p estadísticamente significativo $P= 0.006$ como se muestra en la table 21.

Tabla 21. Metotrexate y riesgo de desarrollar neoplasia a dos años de tratamiento.

GRUPOS	PACIENTES	PACIENTES	TOTAL
AR + NEOPLASIA	4	24	28
AR SIN NEOPLASIA	24	43	67

$X^2: 7.41$ OR: 0.21 IC (95%): 0.58 – 0.78 $p = 0.0064$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sin embargo el mayor riesgo de asociación entre la administración de metotrexate y el desarrollo de enfermedad neoplásica en los pacientes con artritis reumatoide se observa incrementado al tercer año de tratamiento, donde encontramos un total de 15 pacientes que presentaron esta asociación, observándose un valor estadísticamente significativo, un OR: 6.44, y un IC (95%): 2.32 – 17.85 y un valor de $P = 0.0004$ (tabla 22).

Tabla 22. Metotrexate y riesgo de desarrollar neoplasia tres años de tratamiento.

GRUPOS	PACIENTES	PACIENTES	TOTAL
AR + NEOPLASIA	15	13	28
AR SIN NEOPLASIA	9	58	67

N° : 12.46 OR: 6.44 IC (95%): 2.32 – 17.85 $p = 0.0004$

Este riesgo de asociación también lo encontramos incrementado para el cuarto año de administración de metotrexate, donde seis pacientes estuvieron relacionados con este riesgo, como puede observarse en la tabla 23 con valor de OR: 5.81, con IC (95%) 1.34 – 25.5 y un valor de $p = 0.028$.

Tabla 23. Metotrexate y riesgo de desarrollar neoplasia cuatro años de tratamiento.

GRUPOS	PACIENTES	PACIENTES	TOTAL
AR + NEOPLASIA	6	22	28
AR SIN NEOPLASIA	3	64	67

N° : 4.68 OR: 5.81 IC (95%): 1.34 – 25.5 $p = 0.0028$

En nuestro grupo de estudio (AR y neoplasia) la administración de metotrexate como factor de riesgo para el desarrollo de la neoplasia, parece incrementarse en el tercer y cuarto año de tratamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Comparamos en ambos grupos la dosis administrada de metotrexate en miligramos (mg), y encontramos que para el grupo de AR y neoplasias 27 pacientes estuvieron en relación con ingesta de metotrexate y 63 en el grupo control, al comparar los grupos en relación con la ingesta de metotrexate encontramos una población homogénea en el número de pacientes expuestos y no expuestos a éste factor de riesgo, y no determinamos una diferencia estadísticamente significativa. Con un OR: 1.71, IC: 0.18- 16.05 y un valor de $P = 0.97$ (tabla24).

Tabla 24. Administración de metotrexate en ambos grupos.

GRUPO	METOTREXATE	SIN METOTREXATE	TOTAL
AR-NEOPLASIA	27	1	28
AR SIN NEOPLASIA	63	4	67

N° : 0.0007 OR: 1.71 IC (95%): 0.18 - 16.05 $p = 0.97$

Pero al comparar los grupos con la dosis de metotrexate administrada si encontramos una diferencia importante entre aquellos que ingirieron mas de 12.5 mg y los pacientes que ingirieron dosis menores a 12.5 mg, como lo mostramos en la tabla 25. Con un OR: 18.70, un IC (95): 5.88 - 59.64 y un valor de $p = 0.00082$, expresando un valor estadísticamente significativo.

Tabla 25. Dosis de metotrexate en ambos grupos.

DOSIS.	AR - NEOPLASIA	AR SIN NEOPLASIA.
> 12.5	22	12
< 12.5	5	51
TOTAL.	27	63

N° : 28.64 OR: 18.70 IC (95%): 5.88 - 59.64 $p = 0.00082$

Observamos que en el grupo de AR y neoplasias 22 pacientes ingerían dosis de metotrexate igual o mayor a 12.5 mg, en comparación al grupo control (AR sin neoplasia) donde 12 pacientes recibieron esta dosis. Representando que la dosis de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

metotrexate es un factor de riesgo importante para el desarrollo de neoplasias al comparar ambos grupos.

Haciendo una búsqueda intencionada para encontrar la relación entre dosis y factor de riesgo, comparamos los grupos en aquellos que recibieron dosis igual a 7.5 y aquellos que recibieron dosis mayores de 7.5 y encontrando que aun con esta dosis, el metotrexate continúa siendo un factor de riesgo importante en nuestro grupo de estudio (AR y neplasia) representado por un OR: 9.37, con IC (95%): 2.04 - 43.04 y un valor de $P=0.00022$, siendo estadísticamente significativo, como lo mostramos en la tabla 26.

Tabla 26. Dosis de metotrexate en ambos grupos

DOSIS.	AR - NEOPLASIA	AR SIN NEOPLASIA.
> 7.5	25	36
< 7.5	2	27
TOTAL.	27	63

N° : 9.31 OR: 9.37 IC (95%): 2.04 - 43.04 $p = 0.00022$

Y al comparar aquellos pacientes que recibieron dosis de metotrexate igual o menor de 15 mg con aquellos que recibieron mas de 15 mg, encontramos también que el metotrexate representa un factor de riesgo importante al relacionar ambos grupos como lo mostramos en la tabla 27, resultando con un valor de OR: 7.0, con IC (95%): 1.65 - 29.6 y un valor de $P=0.01$, siendo estadísticamente significativo.

Además investigamos en nuestros pacientes la administración de combinaciones de FARME y su relación como factor de riesgo siendo las mas frecuentes: leflunomida + metotrexate, sulfasalazina + metotrexate, ciclosporina + metotrexate, metotrexate + hidroxicloquina + sulfasalazina y metotrexate + cloroquina, sin identificarse una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tampoco encontramos como factor de riesgo el uso de esteroides tanto administrado vía enteral o parenteral, sin mostrar una diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos grupos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN****IV. Discusión.**

Desde que Abatt y Lea en 1958 realizaron las primeras descripciones sobre la asociación de artritis reumatoide y enfermedades neoplásicas, el diagnóstico de esta entidad se ha realizado con mayor frecuencia. Sin embargo hasta el momento no existen estudios que nos indiquen si estos pacientes presentan factores de riesgo que puedan ser modificables y que influyan directamente sobre la evolución y pronóstico en esta asociación⁽⁸⁾.

Diversos estudios han reportado que la frecuencia de asociación entre AR y enfermedades neoplásicas es muy variable oscilando entre 0.2 y 2.2%^(8, 12).

En nuestro estudio, se investigó a las pacientes que presentaron asociación de artritis reumatoide con algún tipo de enfermedad neoplásica, y aquellas que solo presentaron artritis reumatoide y realizamos la búsqueda de factores de riesgo relacionados al desarrollo de neoplasias al comparar ambos grupos.

En el grupo de estudio (AR y neoplasia) pudimos determinar que la frecuencia de asociación entre artritis reumatoide y enfermedades neoplásicas es del 1.7 %, lo cual no difiere con lo reportado por otros autores^(8, 12).

Ambos grupos fueron homogéneos en edad, con una media de 52.2 años, todos los pacientes correspondían al género femenino. Al comparar los dos grupos (AR y neoplasia y AR sin neoplasia), el antecedente familiar de haber padecido algún tipo de neoplasia fue un factor asociado importante en el grupo de AR y neoplasia, lo que puede ser esperado y explicado por el carácter hereditario algunas neoplasias. Pero la

evidencia mas contundente fue que las pacientes que presentaron Ca de mama, Ca Cu y linfoma no Hodgkin's (que fueron las neoplasias mas frecuentemente asociadas), contaban con el antecedente familiar de la misma. Por lo que consideramos que en los pacientes con AR y antecedentes familiares positivos, debemos realizar un seguimiento exhaustivo de la evolución de la enfermedad. No se encontraron en la literatura referencias al respecto. Investigamos en nuestros pacientes, la exposición a agentes carcinogénicos, sin encontrarse evidencia de ésta asociación.

Nosotros encontramos en los pacientes que presentaban la asociación de artritis reumatoide y neoplasia una fuerte relación con el antecedente de tabaquismo hasta en el 46% de los pacientes, siendo de mayor peso estadístico durante los cinco años previos al diagnóstico de AR, y determinamos en estos pacientes mayor riesgo relacionado a la asociación de neoplasia cuando consumían entre 1 a 9 cigarrillos, no existen en la literatura una descripción del antecedente de tabaquismo como factor de riesgo relacionado al desarrollo de neoplasia en los pacientes con AR.

No encontramos relación en el número de articulaciones afectadas, fiebre, presencia de vasculitis, hemorragias subungüeales, hemorragias en astilla, equimosis y/o púrpura como lo reportan Williams y cols., que describen este tipo de lesiones vasculares en pacientes con AR asociado con Leucemias y linfomas⁽¹¹⁾. Sin embargo encontramos en nuestros pacientes con mayor frecuencia, la presencia de Fenómeno de Raynaud's y petequias como manifestaciones vasculares al inicio de la enfermedad; y solo Wandl y cols., en 1992 reporta la presencia de fenómeno de Raynaud's (además de vasculitis) en 27 pacientes con artritis reumatoide que se asociaron con la presencia de leucemia mielocítica crónica. Pero sin referir la presencia de petequias⁽¹³⁾.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La pérdida de peso es otro factor de importancia identificado, presentado en todos los pacientes con AR y enfermedad neoplásica asociada, siendo de mayor relevancia como factor asociado la pérdida entre 1 a 5 y de 6 a 10 Kg al inicio de la enfermedad.

Ninguno de los pacientes presento pérdida de peso mayor de 10 Kg. No hay en la literatura estudios que relacionen la pérdida de peso como factor de riesgo asociado a neoplasia en pacientes con AR, cuando la pérdida se presenta al inicio de la enfermedad, sin embargo se describe en diferentes estudios la pérdida de peso como manifestación inicial en las enfermedades neoplásicas.

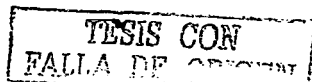
Los datos bioquímicos de importancia determinados en nuestro estudio y que correlacionan como factores de riesgo, son aquellos catalogados como marcadores de inflamación tales como: velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, trombotocitosis reactiva. Así como otros que indirectamente nos hablan de lesión celular: incremento en los niveles séricos deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, y creatinfosfocinasa, que fueron determinados como elevados al compararlos con el grupo control.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los niveles séricos de factor reumatoide fueron siempre más altos en el grupo de pacientes con artritis que desarrollo algún tipo de neoplasia, lo cual es concordante con lo reportado por otros autores como Georgescu y cols., en donde ya describen esta relación en etapas tempranas de la artritis reumatoide, relacionada con la presencia de tumores, con predominio en linfomas, donde se explica que hay colonias de linfocitos B CD5+ que incrementan la producción de autoanticuerpos sobretodo de factor reumatoide ⁽¹¹⁾. Nosotros pudimos determinar que éstos marcadores séricos que

persisten elevados constantemente al inicio de la enfermedad no se correlacionan con el grado de inflamación articular en nuestros pacientes, pues como ya comentamos no hubo diferencia significativa en el número de articulaciones afectadas ni en la clase funcional al momento de comparar ambos grupos, con una importante diferencia en los niveles séricos de estos marcadores.

Esto nos orienta a pensar en la posibilidad de que los cambios séricos observados en una etapa temprana de la artritis reumatoide pueden ser la manifestación de asociación con alguna enfermedad neoplásica.



En las neoplasias reportadas como asociadas en nuestra población, no encontramos una diferencia importante con lo reportado por otros autores, siendo una de las más frecuentes el linfoma no Hodgkin's ^(11, 13, 16), que al igual que el cáncer de mama, afectaron a 5 pacientes cada uno, seguido por el Ca Cu y Ca papilar de tiroides que afectaron a dos pacientes cada uno, y con menor frecuencia melanoma maligno con afectación de un paciente, también estuvieron involucradas neoplasias benignas como la miomatosis uterina, que ya ha sido previamente descrita por Abu y cols ⁽¹³⁾. Es importante mencionar este hallazgo ya que solo ellos han descrito esta relación, nuestro hallazgo sería el segundo estudio reportado en la literatura, y la importancia ahora radica en sospechar la posibilidad de asociación de artritis reumatoide no solo con neoplasias malignas sino también con las de tipo benigno.

El tiempo de evolución en que nuestras pacientes desarrollaron algún tipo de enfermedad neoplásica fue más importante dentro de los dos primeros años de

evolución, donde se diagnosticaron 23 pacientes (82.1% del total de pacientes afectadas) con enfermedad neoplásica agregada. Para el tercer y cuarto año de evolución solo se diagnosticaron 3 y 2 (pacientes con neoplasia) respectivamente. Lo cual corresponde con los hallazgos descritos previamente por Moder y cols., en 1995 donde refiere que la neoplasia en los pacientes con AR puede presentarse en un periodo comprendido entre 2 y hasta 17 años después de haber iniciado la AR ⁽⁸⁾.

Con respecto al uso de metotrexate, este puede ser considerado como un factor de riesgo determinante para el desarrollo de algún tipo de enfermedad neoplásica, y encontramos que durante los primeros dos años de la administración del mismo, no parece representar un factor de riesgo importante; no así en aquellos pacientes en quienes la administración de metotrexate se prolongó a tres y cuatro años, representando un factor de riesgo importante para el desarrollo de neoplasias en los pacientes con AR. Lo cual se correlaciona con lo reportado por algunos autores ^(8, 9, 10, 13), conociéndose en parte que actúa induciendo anomalías cromosómicas ⁽¹³⁾ e interrumpir la metafase, además de disminuir la progresión de la fase "S" en la diferenciación celular y ocasiona fragilidad cromosómica (con incremento del riesgo de mutaciones somáticas y malignidad); debiendo ser consideradas estas anomalías citogenéticas en el tratamiento a largo plazo con metotrexate ⁽¹⁹⁾. El efecto carcinogénico de metotrexate también se ha relacionado, con periodos cortos de administración en estudios realizados en animales ⁽¹³⁾.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Al buscar la relación de dosis administrada de metotrexate como factor de riesgo y encontramos que con dosis mayores de 7.5 mg, el metotrexate representa un factor de riesgo importante para la asociación con enfermedades neoplásicas en los pacientes con

artritis reumatoide en nuestra población estudiada. Estos resultados no son diferentes a lo reportado por Georgescu y colaboradores en 1999 ¹¹⁾, donde reportaron el efecto carcinogénico del metotrexate con dosis entre 12.5 hasta 50 mg. Estos hallazgos relacionados con la dosis administrada de metotrexate reportados con frecuencia por varios autores ^(8, 9, 10, 13) obligan a realizar una evaluación exhaustiva del uso de metotrexate en los pacientes que tiene otros factores de riesgo como los que ya describimos previamente, que al menos en nuestro grupo de estudio el uso y dosis de metotrexate representa un factor de riesgo importante que puede tener además efecto aditivo con el resto de factores de riesgo y ocasionar un incremento en la probabilidad de presentar una neoplasia asociada a artritis reumatoide.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

V. Conclusiones.

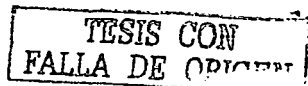
En nuestro estudio, fue posible identificar algunos factores de riesgo que están asociados al desarrollo de neoplasias en los pacientes con artritis reumatoide, para su descripción los podemos dividir en modificables y no modificables.

No modificables:

- Género femenino.
- Antecedente familiar de neoplasia.
- Eventos vasculares como petequias y fenómeno de Raynaud.
- Pérdida de peso hasta de 10 Kg y que no pueda ser explicado por otra causa. No encontrando en nuestro grupo de estudio, (pacientes con AR y neoplasia) una pérdida de peso mayor de 10 Kg.
- Elevación sérica de marcadores bioquímicos de inflamación y lesión celular.
- Niveles séricos incrementados de factor reumatoide, considerándose como un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasia durante los primeros 2 años de diagnóstico de artritis reumatoide.

Modificables:

- Administración y dosis de metotrexate.
- Tabaquismo.



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Podemos concluir nuestro estudio en 4 puntos principales:

1. Resulta importante al momento del diagnóstico de artritis reumatoide realizar una historia clínica completa con la intención de identificar factores de riesgo para el desarrollo de neoplasias asociadas a AR tales como:

- a. Antecedente familiares positivos de neoplasia.
- b. Desarrollo clínico al inicio de la enfermedad, de manifestaciones no características de AR, como eventos vasculares (fenómeno de Raynaud y petequias). Con incremento de marcadores bioquímicos que no corresponden con el grado de inflamación articular.
- c. Pérdida de peso que no pueda ser explicada por otra causa.
- d. Antecedente de tabaquismo, tiempo de consumo e intensidad del mismo.

2. En nuestro estudio el uso de metotrexate representó un factor de riesgo importante relacionado con dosis y tiempo de administración. Siendo importante la búsqueda intencionada de los posibles factores de riesgo en nuestros pacientes y evaluar adecuadamente el uso de metotrexate, sobretodo después de dos años de haber iniciado este FARME ya que en nuestro grupo de estudio resultó ser un factor de riesgo importante para el desarrollo de neoplasias en los pacientes con artritis reumatoide.

La dosis de metotrexate resultó ser determinante en nuestro grupo de estudio, pues representa un factor de riesgo con dosis mayores de 7.5 mg; considerando con estos hallazgos la importancia de realizar una evaluación de manera integral el uso de metotrexate en pacientes que tengan factores de riesgo relacionados a neoplasia y AR. Es indispensable la realización de estudios prospectivos de evaluación de los pacientes

que presentan los factores de riesgo descritos y que además reciban tratamiento con metotrexate, para determinar con mayor certeza la participación de este FARME en el desarrollo de neoplasias en pacientes con AR, ya que en nuestro grupo de estudio; aunque se determinó como un factor de riesgo asociado importante, existieron ciertas limitaciones como: la naturaleza descriptiva, retrospectiva y transversal de nuestro estudio, además del hecho de no controlar las dosis de metotrexate durante el transcurso de la evolución de nuestros pacientes.

En nuestra investigación no encontramos relación como factor de riesgo en las combinaciones habituales de metotrexate con otros FARME o en el uso de FARME como monoterapia.

3. Los resultados en nuestro trabajo sugieren que en nuestro grupo de estudio (AR y neoplasia) la AR puede comportarse como la manifestación inicial de alguna enfermedad neoplásica (como un verdadero síndrome paraneoplásico) dadas las características de las manifestaciones clínicas como:

- a. Vasculares, manifestadas como petequias, fenómeno de Raynaud's.
- b. Pérdida de peso, que puede ser de hasta 10 Kg al inicio de la enfermedad.
- c. Sin gran involucro de inflamación articular al compararse con el grupo control y con alteraciones séricas de importancia.
- d. Incremento de los marcadores bioquímicos de lesión celular como DHL, FA, CK.
- e. Niveles séricos elevados de marcadores de inflamación como VSG, PCR, y trombocitosis reactiva.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- f. Niveles séricos de factor reumatoide siendo más altos que en el grupo control (AR sin neoplasia).
- g. El diagnóstico de la neoplasia fue en la mayoría de los casos entre los dos primeros años de haber iniciado la AR.

Con la intención de identificar a los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de neoplasias en los pacientes con artritis reumatoide de nuestro centro hospitalario, nos hemos encontrado con algunos factores en los que su papel parece estar directamente relacionado con el desarrollo de neoplasias, como lo son el antecedente familiar de neoplasia, la pérdida de peso, y la presencia de algunos eventos vasculares más relacionados probablemente como manifestación paraneoplásica, pero que indudablemente son importantes marcadores cuando se analizan de manera integral las características clínicas generales de los pacientes. Así como la administración de metotrexate, principalmente en los primeros tres a cuatro años de tratamiento. Observación y seguimiento especial en la dosis preescrita a éstos pacientes con factores de riesgo para neoplasia asociada a AR.

Debemos evaluar exhaustivamente y realizar un seguimiento estrecho en los pacientes con artritis reumatoide en que los datos bioquímicos se encuentran más elevados que en las manifestaciones articulares, (marcadores séricos de inflamación, lesión celular y de factor reumatoide), por el valor que representaron en nuestro grupo de estudio como factores de riesgo asociados al desarrollo de neoplasias. Mismos que ameritarán un seguimiento prospectivo, en una propuesta a realizar una segunda fase de investigación .

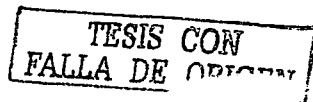
TESIS CON
FALLA DE ORIGINAL

4. En este momento nosotros podemos concluir que en nuestro grupo de estudio (pacientes con AR y neoplasia) predominaron los factores de riesgo no modificables por lo que esto obliga al clínico a realizar una estrecha vigilancia de aquellos pacientes identificados con riesgo potencial de desarrollar algún tipo de neoplasia.

El metotrexate es una de los mejores FARME en artritis reumatoide, su uso en los pacientes identificados con factores de riesgo no esta contraindicado, pero debe realizarse una vigilancia en la evolución de la enfermedad, sobretodo después del segundo año de tratamiento así como evaluar la dosis de éste.

Al identificar los factores de riesgo en este tipo de pacientes debemos realizar una búsqueda intencionada de factores asociados con el desarrollo de neoplasia, ya que si es detectada a tiempo, se puede influir directamente sobre su evolución, así como se podría disminuir la morbilidad y mortalidad de nuestros pacientes, mejorando con ello su pronóstico.

TESIS CON
FALLA DE OPORTUNIDAD



VI. Referencias.

1. Pineda C, De Pablo P, Coindreau J, Marquez J, Martínez P. Artritis Reumatoide. Sociedad Mexicana de Reumatología - Programa de Actualización Continua: PAC-MEC-1: A-4 pag: 7-15.
2. Klippel J. Principios de las enfermedades reumáticas. Arthritis Foundation. T:1, 1999:179-200.
3. Artritis Reumatoide (AR). Rev Mex Reumat 1997;12:196-7.
4. Sherien G. Epidemiología de la artritis reumatoide. Rheum Dis Clin Nort Am. 2001;3:1-16.
5. Castro M, Conn D, Su D, Garton J. Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. J Rheumatol 1991;18:721-7.
6. Teran L, Calderón M, Castillo J, Alvarez C, Gómez C. La valoración global subjetiva como método de evaluación nutricional en artritis reumatoide. Rev Mex Reumat 2002;17:117-22.
7. Grufferman S. Multiple primary malignancy as a model for the study of cancer occurrence in rheumatoid arthritis. Am J Med 1985;78(supp):65-68
8. Moder K, Tefferi A, Cohen M, Menke J, Luthra H. Hematologic malignancies and the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: a retrospective study. Am J Med 1995;99:276-81.
9. Textbook of Rheumatology. Kelley 6a edition. 2001 V2:1595-1610.
10. Beuparlant P, Papp K, Haraoui B. The incidence of cancer associated with the treatment of rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1999;29:148-58.

11. Georgescu L, Quinn G, Schwartzman S, Paget S. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis association with the disease state or methotrexate treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1999 ;26 :794-804.
12. Symmons D. Neoplasms of the immune system in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1985;78(supp 1A)22-7.
13. Abu M, Buskila D, Ehrenfeld M, Conrad K, Shoenfeld Y. cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic feactures in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis* 2001;60:433-40.
14. Aviña A, Galindo G, Lavalle C. Rheumatic manifestations of hematologic disorders. *Curr Opin Rheum* 1998;10:86-90.
15. Müller U, Kriegsman J, GayR, Gay S. Oncogenes in rheumatic arthritis. *Rheumat Dis Clin Nort Am* 1995;21:675-87
16. Alfetra A, Amoroso A, Garzia P, et all. Systemic lupus erythematosus and multiple myeloma: a rare association. *Sem Arth Rheum* 1997;26:845-49.
17. Chevrel G, Berger F, Miosecc P, Blanc M Hodgkin's disease and B cell lymphoproliferation rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthr & Rheumat* 1999;42:1773-6.
18. Kuzmich P, Ecker G, Karsh J. Rheumatic manifestations in patients with myelodysplastic and myeloproliferative disease. *J Rheumatol* 1994;21:1649-54.
19. Harrison P, Gorst D, Fennell, Higgins G, Methotrexate, psoriasis and malignancy. *Lancet* 1984;1:996-7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN