



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

TESIS DOCTORAL

**MANIFESTACIONES REUMÁTICAS DE LOS PACIENTES
CON CÁNCER. ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO.**



Beatriz Carnero López

Curso Académico 2016-2017

D. Miguel Ángel González Gay Mantecón,
Profesor Titular de Medicina, del Departamento de
Medicina y Psiquiatría de la Universidad de
Cantabria y **D. Francisco Javier Llorca Díaz**,
Catedrático de Medicina Preventiva y Salud
Pública, del Departamento de Ciencias Médicas y
Quirúrgicas de la Universidad de Cantabria,

CERTIFICAN:

- Que la Licenciada en Medicina y Cirugía, **D. Beatriz Carnero López**, ha realizado bajo nuestra dirección su trabajo de Tesis Doctoral "**Manifestaciones reumáticas de los pacientes con cáncer. Estudio observacional prospectivo**".
- Que dicho trabajo reúne las condiciones necesarias para ser defendido y poder optar al Grado de Doctora por la Universidad de Cantabria.

Y para que conste a todos los efectos oportunos, firmamos el presente
certificado en Santander a 24 de Abril de dos mil diecisiete.

D. Beatriz Carnero López, doctorando del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Cantabria:

INFORMA:

Que ha realizado la presente Tesis Doctoral, titulada “Manifestaciones reumáticas de los pacientes con cáncer. Estudio observacional prospectivo.”, para obtener el título de Doctora en Medicina.

En Santander, 24 de Abril de 2017

Fdo: Beatriz Carnero López

**MANIFESTACIONES REUMÁTICAS DE LOS PACIENTES CON
CÁNCER. ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO.**

**Memoria presentada por Beatriz Carnero López para optar al grado
de Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Cantabria,
bajo la dirección del Prof. D. Miguel Ángel González-Gay Mantecón y
Prof. D. Francisco Javier Llorca Díaz.**

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento al Prof. Dr. Miguel Ángel González Gay Mantecón, director de esta tesis, por su consejo médico y su ánimo en los momentos de debilidad.

Al Prof. Dr. Francisco Javier Llorca Díaz, co-director de esta tesis, sin su apoyo y sus consejos estadísticos, nunca habría podido culminar este proyecto.

A mis padres, Magín y Elvira, y a mis abuelos; a ellos debo simplemente: todo. Por sus gestos y palabras durante el largo y duro camino que supone la formación de un médico, y más aún, de una persona.

A Alberto, por hacerme feliz, por cuidarme cada día y ser mi ángel.

A mis padres y abuelos.

A Alberto.

ÍNDICE

ÍNDICE

I.- Justificación personal	21
II.- Introducción	27
A. Enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas y cáncer.	
Asociación y frecuencia.	28
1. Artritis reumatoide	29
2. Lupus eritematoso sistémico	34
3. Síndrome de Sjögren	39
4. Espondilitis anquilosante	40
5. Artropatía psoriásica	41
6. Esclerodermia	44
7. Dermato-polimiositis	47
B. Síndromes paraneoplásicos reumáticos.	52
1. Osteopatía hipertrófica	53
2. Poliartritis carcinomatosa	55
3. Polimialgia reumática atípica	56
4. RS3PE	57
5. Fascitis palmar y poliartritis	58
6. Fascitis – panniculitis	59
7. Reticulohistiocitosis multicéntrica	59
8. Pseudolupus	59
9. Síndrome antifosfolípido	60
10. Vasculitis	61
11. Eritromelalgia	64
12. Síndrome de Raynaud y necrosis digital	64
13. Amiloidosis	65
C. Manifestaciones reumáticas del cáncer por infiltración locorregional.	68

D. Manifestaciones osteomusculares asociadas a los tratamientos antineoplásicos	72
1. Reumatismos post-quimioterapia	72
2. Inhibidores de aromatase y terapia antiandrogénica	73
3. Miscelánea	74
E. Tratamientos de las enfermedades reumáticas y desarrollo de cancer	75
III.- Objetivos	81
IV.- Material y métodos	85
V.- Resultados	89
A. Estadística descriptiva	91
B. Factores relacionados con el diagnóstico reumatológico previo al oncológico	101
C. Factores relacionados con el diagnóstico reumatológico posterior al oncológico	108
D. Relación entre la existencia de diagnóstico reumatológico y oncológico y sus tratamientos	118
1. Relación entre la existencia de diagnóstico reumatológico y tipo de cancer	119
2. Relación entre el tipo de tratamiento reumatológico y la aparición de cáncer	120
3. Relación entre el tipo de diagnóstico reumatológico previo y el tipo de cancer	120
4. Relación entre el tipo de cáncer y la aparición posterior de un diagnóstico reumatológico	121
5. Relación entre el tipo de cáncer y el tipo de diagnóstico reumatológico posterior	122
6. Relación entre el tratamiento oncológico y la presencia de un diagnóstico reumatológico posterior	123
7. Relación entre el tratamiento oncológico y el tipo de diagnóstico reumático posterior	124
VI.- Discusión	129
VII.- Conclusiones	149
VIII- Bibliografía	153
IX.- Anexo	177

I.- JUSTIFICACIÓN PERSONAL

Las manifestaciones músculo-esqueléticas de las neoplasias malignas de órganos sólidos son aceptadas como entidades clínicas “*per se*”, en base a las series de casos clínicos divulgadas en la literatura, que no son representativas del comportamiento de la población general.

Diversos tumores malignos pueden complicarse con la aparición de síndromes reumáticos paraneoplásicos y viceversa, diversos cuadros reumáticos pueden aumentar el riesgo de padecer determinadas neoplasias. Por otro lado, los tratamientos oncológicos y los reumatológicos pueden dar lugar a manifestaciones reumáticas y el propio tumor, a nivel local, provoca sintomatología músculo-esquelética, tanto si es un tumor primario óseo como si son metástasis.

El reconocimiento de la enfermedad paraneoplásica es clínicamente importante, ya que su aparición puede ser el primer signo de una neoplasia maligna. Además los síndromes reumáticos paraneoplásicos pueden complicar la estadificación del cáncer simulando enfermedad metastásica y viceversa, las metástasis pueden comportarse como síndromes reumáticos paraneoplásicos, ofreciéndose un tratamiento erróneo al paciente. Por otro lado, la clínica reumatológica si es causada por un fármaco, y se reconoce y retira a tiempo, remitirá sin secuelas.

Su correcto diagnóstico se basa esencialmente en un adecuado conocimiento de la clínica, oncológica y reumatológica, y por tanto en un elevado índice de sospecha.

No existen artículos que revisen todas las perspectivas de la clínica articular en la literatura médica española, tan solo hay series descriptivas con un

número escaso de casos clínicos o pequeños artículos que abordan uno de los aspectos de los anteriormente citados, y no en nuestro país. No se conoce con exactitud cuál es la fisiopatogenia, curso y pronóstico de estos procesos: si va parejo o por el contrario independiente.

En este trabajo se revisarán 1000 pacientes atendidos en el área sanitaria del Bierzo con el objetivo dar respuesta a todo ello. Lo que hace interesante este trabajo, es la ausencia de otros similares que aborden el tema, a diferencia de lo que ocurre con las neoplasias hematológicas, y la posibilidad de establecer algunas hipótesis acerca de la asociación de diagnósticos.

II.- INTRODUCCIÓN

II.- INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, tales como la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerosis sistémica (ES), el síndrome de Sjögren (SS) o la dermatopolimiositis (DPM) presentan un incremento del riesgo de desarrollar cáncer (1). Este hecho, que afecta a la calidad y a la expectativa de vida de los pacientes, se produce como consecuencia del trastorno de la autoinmunidad subyacente y del riesgo asociado al uso de determinados fármacos para el tratamiento de estas enfermedades.

En ratones inmunodeficientes o en pacientes trasplantados a tratamiento inmunosupresor se ha documentado que hay un crecimiento acelerado de las células tumorales y un incremento de tumores. La activación crónica de células B y T que se produce en pacientes con AR, LES o SS puede explicar la asociación de estas entidades con el desarrollo de trastornos linfoproliferativos (1). De igual forma, la presencia de factores medioambientales comunes a las enfermedades autoinmunes y cáncer puede contribuir a la asociación de ambas patologías.

Por otra parte, algunas neoplasias pueden presentarse con manifestaciones que simulen cuadros reumáticos propiamente dichos, los llamados síndromes paraneoplásicos, o con sintomatología osteomuscular y de partes blandas, en relación con infiltración/compresión directa del tumor o sus metástasis.

Algunos de los síndromes paraneoplásicos reumáticos más comunes son la polimialgia reumática atípica, las miopatías, las vasculitis cutáneas, la osteoartropatía hipertrófica o la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Los tumores que más frecuentemente se asocian a síndromes paraneoplásicos reumáticos son los de origen hematológico (leucemias, linfomas). Los tumores de órgano sólido lo hacen en menor proporción y sin claro predominio de ningún tipo en concreto, si bien es una cuestión que ha sido poco analizada hasta el momento en la literatura médica.

El empleo de citostáticos, anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosina-quinasa y otras nuevas moléculas para el tratamiento del cáncer también puede producir manifestaciones osteomusculares. Se ha documentado un más difícil control de la enfermedad reumática en los pacientes que presentan de forma simultánea un cáncer.

Los tratamientos empleados para combatir las enfermedades reumáticas sistémicas, tales como antipalúdicos, terapias anti-factor de necrosis tumoral (TNF),

corticoides, sulfasalazina... a su vez, podrían incrementar el riesgo de padecer alguna neoplasia o, al contrario, actuar como factor protector.

En el presente trabajo se abordará la compleja relación existente entre el cáncer de órganos sólidos y las manifestaciones reumáticas, en todas sus vertientes:

1. Enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas y cáncer. Asociación y frecuencia.
2. Síndromes paraneoplásicos reumáticos.
3. Manifestaciones reumáticas del cáncer por infiltración locorregional.
4. Manifestaciones osteomusculares asociadas a los tratamientos antineoplásicos.
5. Tratamientos de las enfermedades reumáticas y desarrollo de cáncer.

II.A.- ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y CÁNCER. ASOCIACIÓN Y FRECUENCIA.

Las enfermedades reumáticas autoinmunes son enfermedades crónicas, más comunes en mujeres. Las más frecuentes son la AR, el LES, el SS y la ES. (2,3). Estos trastornos autoinmunes están asociados con la activación de linfocitos T y B autoreactivos y con la liberación de citocinas proinflamatorias, que posiblemente incrementen el riesgo de cáncer (4). Teniendo en cuenta que las enfermedades autoinmunes son crónicas y su prevalencia dentro de la población, podría esperarse que los afectados de tales patologías tuviesen más posibilidades de desarrollar neoplasias.

El uso de inmunosupresores en su tratamiento también se ha descrito como parte de la patogenia de la malignidad asociada a enfermedad reumática. Como potenciales mecanismos descritos están la interrupción de la vigilancia inmunológica que lleva a la destrucción de células malignas, el aumento de la susceptibilidad a la contaminación por agentes oncogénicos infecciosos (por ejemplo, agentes virales), el efecto de los fármacos alquilantes o antimetabolitos sobre el ácido desoxirribonucleico (ADN) o los efectos específicos sobre el sistema inmune, que puede aumentar o disminuir las posibilidades de

que una célula malignizada, sobreviva y prolifere (5).

II.- A. 1.- ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad que afecta principalmente a las articulaciones y al cartílago a través del desarrollo de *pannus*, un producto de las células inflamatorias y citoquinas, que transforma a los sinoviocitos en células localmente invasivas y destructivas. Aunque predominantemente la afectación es articular, la AR es una enfermedad autoinmune sistémica, que puede cursar con manifestaciones extraarticulares que afectan a la piel, vasos, corazón, pulmones y nervios periféricos, entre otros. Existe una asociación significativa entre AR y cáncer (6).

Los posibles mecanismos para el aumento del riesgo de cánceres hematológicos en esta patología son: la estimulación inmune persistente (que puede conducir a la selección clonal y predisponen a las células B CD5 + a la transformación maligna), la disminución del número y función de las células T supresoras (incluyendo aquellas dirigidas contra el virus Epstein-Barr pro-oncogénico) y la disminución de la actividad de las células asesinas naturales en el líquido sinovial, tejido, sangre y linfa (7).

Los mecanismos por los que aumenta el riesgo de cáncer de órgano sólido, así como qué tipos concretos son los que se ven incrementados y en qué magnitud, es mucho más controvertido por la escasez de datos publicados, que además no siempre apuntan en la misma dirección.

De acuerdo con Askling et al. (8), que examinaron el riesgo de cáncer en un estudio de cohortes que comparaba pacientes con AR frente a la población general, hubo poca evidencia de que el riesgo de neoplasias de órgano sólido fuese mayor en los pacientes que en la población general para la mayoría de tumores, excepto para el cáncer de pulmón, documentándose un aumento moderado en el riesgo. El riesgo de desarrollar linfomas fue el doble en la cohorte de pacientes que en la población general.

El mismo autor (9) llevó a cabo otro estudio analizando datos de la práctica diaria obtenidos de 5 registros de pacientes con AR, pertenecientes a países de los 4 continentes, para valorar cómo de comparables eran las SIR de neoplasia maligna en pacientes con AR en las distintas regiones del mundo. Concluyó que había una alta consistencia en las tasas de malignidad general excluyendo el cáncer de piel no melanoma

y para los linfomas malignos, pero no para los demás cánceres de piel, en particular después de la estandarización por edad y sexo. Los índices estandarizados de malignidad general, excluyendo cáncer cutáneo no melanoma, variaron de 0,56 a 0,87 por cada 100 años-persona. Dentro de cada registro, las tasas eran generalmente consistentes a través de los análisis de sensibilidad, que diferían poco del análisis principal.

Otro estudio de cohortes llevado a cabo en población asiática evaluó la asociación entre AR y malignidad en 23.644 pacientes, reclutados a través de la base de datos de la Administración Nacional de Seguros de Salud de Taiwán, entre 1996 y 2007. Entre los pacientes con AR se encontraron 935 casos de cáncer. Esta cohorte mostró un mayor riesgo, especialmente para los cánceres hematológicos (*Standardized Incidence Ratio*, SIR = 2,74, IC del 95% = 2,68-2,81). El riesgo relativo de cáncer fue mayor entre los jóvenes y la mayoría de tumores se detectaron en el año siguiente al diagnóstico de la AR. El riesgo relativo de cáncer disminuyó a lo largo de los años estudiados y, entre los cánceres hematológicos, el linfoma no Hodgkin tuvo el mayor riesgo de desarrollo (SIR = 3,54, IC 95% = 3,45-3,63). Entre los tumores sólidos, el riesgo de cáncer renal, vaginal y de vulva fue el más grande. También se observó un menor riesgo de cáncer de cuello uterino y de cáncer de piel no melanoma en pacientes con AR (10).

Thompson, Rider y Poper (2011) realizaron un metaanálisis sobre el riesgo de infección y malignidad en pacientes con AR tratados con anti-TNF- α . En cuanto al análisis de asociación con neoplasias malignas, la revisión bibliográfica de seis ensayos clínicos aleatorios previos mostró que se produjeron neoplasias malignas en 19 de 2.183 pacientes (0,87%) que recibieron al menos una dosis de un inhibidor del TNF- α y en 10 de 1.236 pacientes (0,81 %) de individuos de los grupos de control. El riesgo de malignidad no aumentó en los pacientes tratados con un inhibidor de TNF- α , en comparación con los pacientes control tratados con metotrexato (SIR = 1,08, IC 95% = 0,50-2,32). Los resultados de este metaanálisis proporcionan una sólida evidencia en contra de otros estudios previos que apuntaban que pudiera existir un aumento del riesgo global de neoplasias malignas con anti-TNF- α (11).

El estudio de Dixon et al. (12) corroboró la hipótesis de que no hay asociación entre cáncer y el uso de anti-TNF- α , incluso en pacientes con antecedentes de neoplasia. Se realizó un análisis de los pacientes inscritos por la Sociedad Británica de Registros de Biología Reumatológica (RSRBR) diagnosticados con AR y que estaban comenzando

tratamiento con un fármaco anti-TNF- α en primera línea. Se excluyeron los pacientes inscritos dentro de los seis meses posteriores al inicio de la terapia biológica. Se compararon los índices de malignidad de 177 pacientes tratados con anti-TNF- α y de 117 tratados con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs), todos ellos con antecedentes de malignidad previa. Las tasas de incidencia de malignidad fueron de 25,3 eventos/1000 personas/año en el grupo anti-TNF- α y 38,3/1.000 personas/año en la cohorte que recibió DMARDs, generándose una relación entre edad e índice de incidencia estandarizada de 0.58 (IC del 95% = 0.23-1.43) para la cohorte tratada con anti-TNF- α versus DMARDs. De los pacientes previamente afectados por melanoma, 3 (18%) de los 17 pertenecientes a la cohorte de anti-TNF- α desarrollaron un evento maligno, en comparación con 0 de 10 en la cohorte de los DMARDs (12).

De acuerdo con las directrices de la Sociedad Británica de Reumatología para el uso de anti-TNF- α , "se debe tener precaución con el uso de terapias anti-TNF- α en pacientes con malignidad previa; sin embargo, los posibles beneficios de este tratamiento deben ponderarse frente al riesgo potencial de recurrencia de una neoplasia previa. Si el paciente no presentó recaída tumoral en los últimos 10 años, no hay evidencia en contra del uso de la terapia anti-TNF- α " (13).

Kuang-Hui et al (14) analizan una cohorte dinámica a nivel nacional (Taiwan) de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas diagnosticados entre 1997 y 2010, con seguimiento hasta 2012. Incluyeron 75.123 pacientes, de los cuales 2844 pacientes desarrollaron cáncer. Las patologías más frecuentes fueron la AR (n=35.182), el LES (n=15.623) y la SS (n=11 998). Otras patologías observadas fueron: la Enfermedad de Kawasaki (n=3.469), la artropatía asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (n=2.853), la ES (n=1.814), la enfermedad de Behçet (n=1.620), la DM (n=1.119), la PM (n=811) y las vasculitis no Kawasaki (n=644).

Se objetivó una SIR de cáncer, en general, significativamente mayor para casi todas las patologías reumáticas: LES (SIR=1.41; IC 95% 1.28-1.56), SS (SIR=1.19; IC 95% 1.08-1.30), ES (SIR=1.27; IC95% 1.02-1.59), DM (SIR=4.79; IC 95%: 4.01-5.73), PM (1.47; IC95% 1.05-2.06), vasculitis con exclusión de la enfermedad de Kawasaki (SIR=1.75; IC 95% 1.20-2.55) y Enfermedad de Kawasaki (SIR=2.88; IC 95% 1.60-5.20).

Se efectuó también un análisis pormenorizado por localizaciones tumorales en cada grupo de enfermedades reumáticas. Se describe un SIR de cáncer nasofaríngeo en los

pacientes con DM (SIR=64.45), seguido por PM (SIR = 8.06), SSc (SIR = 5.93), SLE (SIR=2.30) y ES (SIR=2.04). Los pacientes con esclerodermia presentaron un mayor riesgo de cáncer de cavidad nasal, de seno y de oído (SIR=8.70).

Un riesgo significativamente mayor de una neoplasia específica se observó generalmente asociado a una enfermedad reumática concreta; así, se describen las siguientes asociaciones: DM y cáncer de esófago (SIR=4.90); pacientes con LES y cáncer de estómago (SIR=1.88) y cáncer hepatobiliar (SIR=1.50); enfermos con PM y cáncer de vesícula y vías biliares (SIR=7.79). Los pacientes con AR, presentaban más cáncer de peritoneo y retroperitoneo (SIR=3.25) y los afectados con PM, más melanoma (SIR=17.01). Se observó un riesgo significativo de cáncer de pulmón en los pacientes con SS (SIR=1.29), SLE (SIR=1.38), SSc (SIR=2.40) y DM (SIR=9.41). Sólo los pacientes con PM y Kawasaki tenían un riesgo significativamente mayor de cáncer óseo y sarcomas de partes blandas (SIR=13.81 y 7.04, respectivamente). Un riesgo significativamente mayor de cáncer de tiroides fue observado en pacientes con SS (SIR=2.49) y SLE (SIR=1.97).

Las mujeres con DM tuvieron un riesgo significativamente mayor de cáncer de mama (SIR = 3.53), cáncer cervical (SIR=3.63) y cáncer de ovario (SIR=13.42).

Se observó una disminución de riesgo de cáncer colorrectal en los pacientes con AR (SIR=0.78; IC 95% 0.68-0.91), al igual que en otros estudios anteriormente citados y en SS (SIR=0.54; IC 95% 0.38-0.77).

Si bien se sabe que el cáncer puede presentar variabilidad debido a la localización geográfica y etnia, este estudio es importante por lo minuciosa de su descripción y el número de individuos reclutados, aunque presenta limitaciones metodológicas y se trata de población asiática.

Smitten et al. (15) realizaron un metaanálisis que evaluó 21 publicaciones encontradas en Medline de 1990 a 2007, de las cuales 13 informaron de un incremento de la SIR para cáncer en general, 14 para linfoma, 12 para cáncer de pulmón, 10 para cáncer colorrectal y 9 para el cáncer de mama. En comparación con la población general, las estimaciones globales sugieren que los pacientes con AR tienen un aumento de aproximadamente el doble de riesgo de linfoma (SIR=2.08, IC 95% 1.80-2.39), tanto de linfoma de Hodgkin como no Hodgkin. El riesgo de cáncer de pulmón también aumentó (SIR=1.63, IC 95% 1.43-1.87); por el contrario, se observó una disminución del riesgo de

cáncer colorrectal (SIR=0.77, IC 95% 0.65-0.90) y de mama (SIR=0.84, IC 95% 0.79-0.90). Para malignidad en general, la tasa de SIR fue 1,05 (IC 95% 1.01-1.09) (15).

Simon et al (16) publicaron un metaanálisis en 2015 revisando la literatura médica desde 2008 a 2014, actualizando por tanto los datos del metaanálisis previo de Smitten et al. Se seleccionaron 9 artículos, de los cuales 7 analizaban las SIR para neoplasia maligna en general asociada a AR; 8 para linfoma, melanoma, cáncer de pulmón, colorrectal y de mama; 7 para el cáncer de próstata y 4 para cáncer de cuello uterino. En comparación con la población general, las estimaciones de SIR para los pacientes con AR sugieren un modesto aumento del riesgo de malignidad general, de aproximadamente un 10%, como se había descrito anteriormente (15). Los pacientes con AR continuaron mostrando un aumento de riesgo de linfoma (SIR=2.08, IC 95% 1.80-2.39) y cáncer de pulmón (SIR 1.63, IC 95% 1.43-1.87) en comparación con la población general; una disminución en el riesgo de cáncer de mama (SIR=0.86, IC 95% 0.73-1.01) y colon (SIR=0.78, IC 95% 0.71-0.86) y unas cifras de incidencia similares a las de la población general en cáncer cervical, cáncer de próstata y melanoma.

Entre las explicaciones plausibles para justificar las diferencias con la población general en la incidencia de tumores de órganos sólidos, los autores consideran que la inflamación pulmonar crónica debida a la AR podría explicar el mayor riesgo de cáncer de pulmón. Los SIRs descritos no fueron ajustados por hábito tabáquico, por lo que aunque fumar aumenta el riesgo de AR y de cáncer de pulmón no es posible descartar el aumento de SIR debido a una asociación indirecta. Por otro lado, el riesgo de linfoma como de cáncer de pulmón se ha planteado si pudiera verse influido por el nivel de actividad de la enfermedad, al igual que se ha teorizado que, dado que los AINES son factor protector conocido de cáncer colorrectal, el riesgo disminuido de esta neoplasia en los enfermos de AR se podría deber a que son consumidores habituales de AINES (15, 17)

El riesgo de malignidad entre los pacientes con AR puede deberse en parte a la patogénesis autoinmune de la AR y la patogenia común entre AR y cáncer, por ejemplo, en lo que respecta a factores genéticos, necrosis tisular relacionada con el tabaquismo o infecciones virales (18).

Los cánceres de próstata, cervix y melanomas son cánceres comunes, siendo el cáncer de cervix en un gran porcentaje de casos atribuible a una infección viral. Otros

autores sí han observado un incremento de riesgo de padecer melanoma en pacientes con AR (19), si bien este metaanálisis no lo confirma.

Los autores concluyeron que los estudios adicionales revisados aportaban evidencia consistente con la documentada previamente y postulan que cuantificar estas diferencias atendiendo al tratamiento que hayan recibido los pacientes (DMARDs versus biológicos) o a otras características, como el hábito tabáquico, podría ayudar a dilucidar cuáles de las neoplasias cuyo riesgo está incrementado se relacionan con la AR subyacente, con otros factores de riesgo del paciente y cuáles con el tratamiento recibido.

Por ejemplo, con respecto al tratamiento, Dreyer et al. (20) evaluaron por separado el riesgo de cáncer en los pacientes con AR tratados con anti-TNF y los no tratados. Mercer et al. (21) sólo analizó pacientes no tratados con biológico y Buchbinder et al (22) sólo evaluó enfermos tratados con metotrexato. El resto de estudios de la literatura médica, analizan pacientes tratados y no tratados simultáneamente, sin estratificarlos tampoco por tipo de tratamiento, con lo que la interpretación de resultados en cuanto a poder dilucidar a qué obedece el aumento de riesgo de cáncer es compleja.

En posteriores apartados de este trabajo se describirá la evidencia disponible acerca del incremento de riesgo de cáncer achacable al tratamiento con agentes biológicos.

II.- A. 2.- LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El LES es una enfermedad autoinmune sistémica heterogénea que da lugar a un amplio abanico de síntomas, con la participación en ocasiones de múltiples órganos y sistemas, llegando a poner en peligro la vida del paciente. Debido a los avances en su tratamiento, el pronóstico ha mejorado. Al incrementarse las tasas de supervivencia y, por consiguiente, el daño crónico en los órganos y sus complicaciones, la presencia de cáncer en estos enfermos se convirtió en un factor de morbi-mortalidad en estos pacientes (23).

Las vías patógenas comunes para el LES y las neoplasias no difieren de lo que acontece en otras enfermedades reumáticas. Por un lado, la alta frecuencia de asociación de cáncer y autoinmunidad; por otro, los síndromes paraneoplásicos y en tercer lugar, el incremento de riesgo de neoplasia asociado al tratamiento inmunosupresor (24). Recientemente, se ha descrito además que la presencia de anticuerpos antifosfolípido es un factor de riesgo para la ocurrencia de eventos trombóticos y para el desarrollo de cáncer (25).

El LES comparte mecanismos etiopatogénicos con algunos tumores malignos, tales como la predisposición genética a factores ambientales tales como las radiaciones ultravioleta, la infección por virus como el Epstein Barr, el tabaquismo y la obesidad o los factores hormonales relacionados con ambos diagnósticos (prolactina, estrógenos y hormonas de crecimiento, entre otros) (26).

Las respuestas humorales desproporcionadas se consideran fundamentales en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes sistémicas, tales como LES y SS. Entre ellas, una regulación anormal del ciclo celular, que interfiere con la proliferación, diferenciación y apoptosis de la célula normal, causando la longevidad de las células B. En estos procesos, algunas citocinas tales como interleucina-6 (IL-6), 10 (IL-10) y el factor de activación de las células B (BAFF) juegan un papel importante (27, 28).

Se cree que debido a la estimulación antigénica crónica, las células B contribuyen al aumento de los niveles circulantes de BAFF, y la alteración de la autorregulación de estas citocinas puede desencadenar un círculo vicioso en el que los altos niveles de proliferación e inducción de BAFF o su ligando mejoran la activación del sistema inmune humoral. Un mecanismo patógeno similar se ha descrito para explicar las neoplasias malignas relacionadas con células B (23, 29)

Diversos autores han descrito una mayor incidencia de los tumores malignos en pacientes con LES (24, 30-32).

Un estudio de cohortes evaluó a 5.715 pacientes hospitalizados con LES entre 1964 y 1995, según datos del Registro Nacional sueco del cáncer. En total se describen 443 casos de neoplasias malignas. El riesgo general de cáncer se incrementó en un 25% (SIR=1.25, IC 95% 1.14-1.37). El linfoma no Hodgkin aumentó casi tres veces en los pacientes con LES con respecto a la población general (SIR=2.86, IC 95% 1.96-4.04). En lo que a los tumores de órgano sólido respecta, se objetivó un incremento del riesgo de cáncer de pulmón (SIR=1.73, IC 95% 1.25-2.32) y de tumores cutáneos epidermoides (SIR=1.53, IC 95% 0.98-2.28), que fue todavía mayor en enfermos con más de 15 años de seguimiento (30).

En 2006, Bernatsky et al. realizaron un estudio multicéntrico incluyendo pacientes con LES de 23 centros, para analizar las causas de mortalidad en los enfermos lúpicos, detectándose que el cáncer era una de las más importantes. Los pacientes en cada centro estaban vinculados a los registros regionales de cáncer, de donde se obtuvieron

datos epidemiológicos de un total de 9.547 pacientes evaluables, seguidos durante una media de 8 años. Se registraron 431 casos de cáncer, confirmándose un mayor riesgo de cáncer que en la población general, con 114 muertes descritas entre 1997 y 2001. El SIR estimado para cáncer en general fue de 1.15 (IC 95% 1.05-1.27); para las neoplasias hematológicas malignas fue de 2.75 (IC 95% 2.13-3.49) y para los linfomas no Hodgkin de 3.64 (IC 95% 2.63-4.93). En cuanto a los tumores de órgano sólido se detectó un riesgo aumentado de cáncer de pulmón (SIR=1.37, IC 95% 1.05-1.76) y de cáncer hepatobiliar (SIR=2.60, IC 95% 1.25-4.78) (33).

En otro estudio de cohortes con 30.478 pacientes con LES de California (EEUU), seguidos entre 1991 a 2002, se detectaron 1.273 casos de cáncer. El riesgo de cáncer en general fue significativamente mayor que en la población general (SIR=1.14, IC 95% 1.07-1.20). En concreto, las neoplasias genitales (vulvo-vaginales) y las hepáticas fueron las que más incrementaron su riesgo en la cohorte de pacientes lúpicos con un SIR de 3.27 (IC 95% 2.41-4.31) y 2.70 (IC 95% 1.54 – 4.24), respectivamente (31).

En 2011, Bernatsky et al. analizaron 6.068 hombres que sufrían LES. El desarrollo de cáncer de próstata en esta muestra fue menor de lo esperado para la población general, con un SIR de 0.72 (IC 95% 0.57-0.89). Así, se concluyó en este trabajo que el LES fue un factor de protección contra el cáncer prostático, y se planteó la hipótesis de que los estos individuos tendrían bajos niveles de hormonas adrenales como causa para explicar este hecho (33).

En el estudio de Kuang-Hui et al. (13) previamente referido, si bien no son pacientes con LES exclusivamente, sino con todo tipo de enfermedades autoinmunes sistémicas, también se apreció un riesgo elevado de cáncer en los pacientes con LES (15.623 casos); (SIR=1.41, IC 95% 1.28-1.56); en particular, de cáncer gástrico (SIR=1.88), hepatobiliar (SIR=1.50), tiroideo (SIR=1.97) y pulmonar (SIR=1.38), como se ha reseñado con anterioridad.

Bernatsky et al. (34) en 2013, actualizan las estimaciones del riesgo de cáncer en el LES con respecto a la población general, en su cohorte multicéntrica (30 centros) internacional de enfermos, ligada a los registros nacionales de cáncer. De un total de 16,409 pacientes, observados durante 121.283 (media de 7.4) años-persona se detectaron 644 cánceres. Las neoplasias malignas hematológicas se incrementaron sustancialmente (SIR=3.02, IC 95% 2.48-3.63), particularmente el linfoma no Hodgkin (SIR= 4.39, IC 95%

3.46-5.49) y la leucemia. Además, se detectó un aumento de los riesgos de cáncer de vulva (SIR=3.78, IC 95% 1.52-7.78), pulmón (SIR=1.30, IC 95% 1.04-1.60), tiroides (SIR=1.76, IC 95% 1.13-2.61) e hígado, posiblemente (SIR=1.87, IC 95% 0.97-3.27). Sin embargo, se estimó una disminución en el riesgo de cáncer de mama (SIR=0.73, IC 95% 0.61-0.88), endometrio (SIR=0.44, IC 95% 0.23-0.77) y posiblemente de cáncer ovárico (SIR=0.64, IC 95% 0.34-1.10). La variabilidad entre las tasas comparativas para los diferentes tipos de cáncer explica por qué el aumento del riesgo estimado para cáncer en general fue tan bajo (SIR=1.14, IC 95% 1.05-1.23).

Ramsey-Goldman et al (35) investigaron el riesgo de malignidad después del trasplante renal en pacientes con y sin lupus eritematoso sistémico LES utilizando la base de datos del Registro Nacional estadounidense de Trasplante Renal, de 2001 a 2009. De un total de 143.652 receptores de trasplante renal, seguidos durante 585.420 años-paciente, se detectaron 10.160 cánceres al menos 3 meses después del trasplante renal. En general, el riesgo de cáncer aumentó tanto en los grupos con LES como en los no-LES, estratificados por edad, sexo, etnia y patrón temporal dentro de la duración del estudio, en comparación con la población general de los Estados Unidos, describiéndose un SIR=3.5 (IC 95% 2.1-5.7) y SIR=3.7 (IC 95% 2.4-5.7), respectivamente. Los tumores de labio/orofarínge, de Kaposi, neuroendocrinos, tiroideos, renales, cervicales, linfáticos, hepáticos, colorrectales y de mama aumentaron en ambos grupos, mientras que el melanoma aumentó en LES y el cáncer de pulmón aumentó en pacientes no-LES. En el análisis de regresión de Cox, el estado de LES (HR 1.1, IC 95% 0.9-1.3) no se asoció con un mayor riesgo de desarrollar cáncer, ajustado a otros factores de riesgo independientes para desarrollar cáncer en receptores de trasplante renal. Se encontró que el tabaquismo (HR 2.2, IC 95% 1.2-4.0), positividad del citomegalovirus en el momento del trasplante (HR 1.3, IC 95% 1.2-1.4), raza blanca (HR 1.2, IC 95% 1.2-1.3). La edad en el momento del trasplante (HR 1.0 IC 95% 1.0-1.2) se asoció con un mayor riesgo de desarrollar cáncer, mientras que un tiempo más corto en la diálisis, el virus de Epstein-Barr o el VIH se asociaron con un menor riesgo de desarrollar cáncer.

Wu Y. et al. (36) en 2016 llevaron a cabo un metaanálisis para comprobar si el LES incrementaba el riesgo de cáncer de pulmón, pues los estudios previos arrojaban datos contradictorios. Se incluyeron 12 estudios, con un total de 57.890 enfermos, y se encontró una asociación estadísticamente significativa entre LES y cáncer de pulmón (OR 1.60, IC

95% 1.44-1.77; $p < 0.00001$). En el análisis de subgrupos atendiendo al tipo de estudio, los estudios basados en datos poblacionales u hospitalarios mostraron ambos un aumento de los riesgos de cáncer de pulmón (OR 1.68, IC 95% 1.49-1.89; $p < 0.00001$ y OR 1.38, IC 95% 1.12-1.69; $p = 0.002$). En el análisis por subgrupos atendiendo a la duración del seguimiento, también se observaron resultados significativos en los estudios con más de 10 años (OR 1.72, IC 95% 1.08-2.73; $p = 0.02$) y menos de 10 años (OR 1.59, IC 95% 1.43-1.77; $p < 0.00001$), respectivamente. Los estudios con tamaño muestral grande y pequeño mostraron un aumento del riesgo de cáncer de pulmón (OR 1.58, IC 95% 1.42-1.76; $p < 0.00001$ y OR 1.76, IC 95% 1.16-2.67; $p = 0.007$).

Arrielant S et al (37) este mismo año, llevan a cabo un estudio poblacional a gran escala para investigar la asociación entre la presencia de LES y diversas neoplasias malignas, argumentando que muchos otros estudios previos valorando el riesgo de cáncer por localización específica y LES son inconsistentes y con una validez externa cuestionable. Los datos para este estudio se recopilaron en “*Clalit Health Services*”, la organización estatal de servicios de salud más grande de Israel. Se reclutaron 5.018 enfermos con LES y 25.090 controles, apareados por edad y sexo, creándose un estudio poblacional transversal. Se llevaron a cabo modelos de regresión logística para cada tipo de cáncer, controlando la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo y el estatus socioeconómico. El diagnóstico de malignidad (de cualquier tipo) fue más prevalente en la población de LES (OR 3.35, IC 95% 3.02-3.72). También se encontró que el diagnóstico de LES se asoció independientemente con proporciones más altas de linfoma no Hodgkin (OR 3.02, IC 95% 2.72-3.33), linfoma de Hodgkin (OR 2.43, IC 95% 1.88-2.99), mieloma múltiple (OR 2.57, IC 95% 1.85-3.28). En cuanto a los tumores de órganos sólidos, los de cuello uterino (OR 1.65, IC 95% 1.10-2.20) y las neoplasias vulvo-vaginales (OR 2.32; IC 95%: 1.42-3.22), después de ajustar las variables de confusión, fueron las que mostraron su riesgo incrementado en los enfermos de LES con respecto a los controles.

Con todos los datos anteriormente reseñados, parece evidente el incremento de riesgo de cáncer en los pacientes con LES, que podría hacer necesario el implementar medidas adicionales de seguimiento y/o búsqueda activa de tumor. No hay todavía en la literatura médica respuesta a esta hipótesis.

II.- A. 3.- SÍNDROME DE SJÖGREN

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune caracterizada por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas y la disregulación del sistema inmunológico. Se asocia con un aumento del riesgo de 44 veces para el desarrollo de linfomas no Hodgkin. Masaki y Sugai (38) en 2004, estimaron en su revisión que alrededor del 5% de los casos de síndrome de Sjögren primario podrían desarrollar esta complicación.

Similar a lo que ocurre en el LES, en el SS la participación de factores ambientales (virus de Epstein- Barr, citomegalovirus, retrovirus, Virus de la hepatitis C o radiación ultravioleta) y la predisposición genética (Antígeno de histocompatibilidad [HLA] de B8, DR2, DR3 y tipos DQ) producen cambios del sistema inmunológico, particularmente en las poblaciones de células T CD4 + o en la producción humoral de anticuerpos (anti-SSA/ Ro, anti-SSB/La y anticuerpos anti-receptor muscarínico tipo 3), así como en citoquinas tales como interferón-gamma. En otros casos, desencadena un proliferación de células B monoclonales, lo que puede dar lugar a linfomas (39, 40).

En 2006, Lazarus et al. (41) realizaron un análisis retrospectivo de 112 pacientes en régimen ambulatorio atendidos en el Hospital Universitario de Londres en 1979, con un periodo de seguimiento medio de 10,8 años desde el diagnóstico de SS primario. Se detectó una neoplasia en 25 de los pacientes, siendo 11 de ellas linfomas. Por lo tanto, una incidencia significativamente mayor de linfoma en pacientes con SS primario en comparación con la población general (SIR=37.5, IC 95% 20.7-67.6). Para los cánceres de órgano sólido, la incidencia documentada fue baja y no significativamente mayor que la de la población general (SIR=1.5, IC 95% 0.9-2.6).

Un análisis retrospectivo en un hospital de Pekin, llevado a cabo en 1.320 pacientes, reclutados entre 1990 y 2005, y seguidos durante una media de 4.4 años describió 29 casos (2.2%) de neoplasias durante el seguimiento: 19 tumores de órgano sólido y 10 linfomas. Se apreció por tanto un incremento de riesgo de malignidad en general, y de linfomas en particular con respecto a la población general (SIR 3.5 y 48.1, respectivamente). Los tumores de órgano sólido que se detectaron fueron variados: timoma invasivo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, adenocarcinomas gastrointestinales, hepatocarcinoma, carcinoma de células escamosas de lengua, cáncer de cuello uterino, carcinoma de células renales, cáncer de tiroides y neoplasias malignas de tiroides.

Analizando los factores de riesgo, se observó que la hiperplasia de las glándulas parótidas, las inmunoglobulinas monoclonales y la hipergammaglobulinemia eran los principales mecanismos involucrados en la patogénesis de SS, en comparación con las neoplasias (42).

En el estudio de Kuang-Hui et al. (13) previamente referido, si bien no son pacientes con SS exclusivamente, sino con todo tipo de enfermedades autoinmunes sistémicas, también se apreció un riesgo elevado de cáncer en los pacientes con SS (11.998 casos); (SIR=1.19, IC 95% 1.08-1.30); en particular, de cáncer nasofaríngeo (SIR=2.04), tiroideo (SIR=2.49) y pulmonar (SIR=1.29), como se ha reseñado con anterioridad. El riesgo de cáncer colorrectal fue menor entre los afectos de SS que en la población control (SIR=0.54, IC 95% 0.38-0.77). El riesgo de linfomas no Hodgkin fue superior al de los controles (SIR=5.13), no así el de las leucemias o el de los linfomas de Hodgkin, que no difirieron de lo esperable para los controles sanos.

El SS se ha asociado a liposarcoma parotídeo (43) en casos aislados descritos en la literatura médica.

En los pacientes con SS debe de valorarse con especial cuidado el desarrollo de adenopatías cervicales, pues es frecuente su asociación con cáncer de cabeza y cuello y linfomas, como se ha reseñado. En estos enfermos, la dosis de radioterapia debe de reducirse para minimizar el riesgo de parálisis de pares craneales, de hipoglosos específicamente, pues se ha documentado que los enfermos autoinmunes tienen mayor riesgo de complicaciones por radioterapia, que en los afectos exclusivamente de cáncer nasofaríngeo, en quienes raramente aparece esta secuela. Se han detectado títulos altos de anticuerpos frente al virus de Epstein-Barr en enfermos con cáncer nasofaríngeo y se postula que juegue también un papel en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, como el SS, la AR o el LES, si bien aún se desconoce cómo (44).

II.- A. 4.- ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica del esqueleto axial, que afecta a varones al inicio de la edad adulta, fundamentalmente. Aunque la patogénesis no se conoce por completo, se sabe que los mecanismos inmunológicos desempeñan un papel importante (45)

El conocimiento actual sobre el riesgo global y específico de cáncer asociado

con EA es pobre. En 2016, Chuiwen Deng et al. (46) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para dilucidar este aspecto. Se seleccionaron 23 estudios, con diferentes diseños, y se describió un incremento del riesgo de cáncer del 15% en enfermos con EA (RR 1.14, IC 95% 1.03-1.25). Comparados con los controles, los enfermos de EA tenían más riesgo de cáncer digestivo (RR 1.20, IC 95% 1.01-1.42), mieloma múltiple (RR 1.92, IC 95% 1.37-3.69) y linfomas (RR 1.32, IC 95% 1.11-1.57). En el análisis por subgrupos, estudios de cohortes de alta calidad indicaron que la población asiática tenía más riesgo global de cáncer.

Son necesarios estudios longitudinales a gran escala para confirmar estos datos, evaluar los efectos del tratamiento sobre esta cuestión y buscar, si los hubiera, factores predisponentes. Una limitación de este trabajo es el que se analizan estudios de alta calidad en su mayoría, pero un cuarto de la evidencia es de calidad baja o moderada y ello puede artefactar las conclusiones. Así, por ejemplo otros estudios (47, 48) corroboran el incremento de riesgo de mieloma múltiple en esta población pero también hay evidencia de lo contrario (49).

En cuanto al riesgo de tumores digestivos, se incluyeron los tumores de hígado, vías biliares y boca en un mismo grupo, excepto en uno de los estudios analizados, por lo que se necesitaría más evidencia específica para poder aclarar qué tumores son realmente los que son más frecuentes en los pacientes con EA.

Está en marcha, por parte de la Sociedad Británica de Reumatología un análisis del registro de tratamiento con biológicos en pacientes con espondiloartropatía axial, a modo de estudio de cohortes. Se reclutan todos los enfermos de EA de Reino Unido y se dividen en dos cohortes prospectivamente, los tratados con biológicos a lo largo de su evolución y los que no, a modo de cohorte de control. Se seguirán durante 5 años y los objetivos del estudio serán analizar el riesgo de infecciones, neoplasias y otras comorbilidades graves en los enfermos así como establecer el papel que la terapia biológica desempeña en este contexto. Se ha comenzado el reclutamiento en 2015, por lo que no existen todavía datos publicados (50).

II.- A. 5.- ARTROPATÍA PSORIÁSICA

El cáncer es la primera causa de mortalidad en los pacientes con enfermedad inflamatoria autoinmune, y la artropatía psoriásica no es una excepción.

Wilton et al. (51) llevaron a cabo en 2016 un estudio para examinar la incidencia de cáncer en un estudio poblacional de cohortes, obteniendo datos retrospectivos del registro nacional de cáncer y de sistemas vinculados de registros médicos. Se reclutaron 217 pacientes con artropatía psoriásica y 434 controles apareados por edad y sexo. Las tasas de malignidad se compararon utilizando modelos Cox ajustados y se describe un incremento en la incidencia global de cáncer, excluyendo los tumores cutáneos no melanoma (HR 1.64, IC 95% 1.03-2.61) y también en la incidencia de cáncer de mama (HR 3.59, IC 95% 1.22-10.61). No se obtuvieron diferencias significativas en el riesgo de padecer tumores cutáneos no melanoma con respecto a la población general (HR 1.23, IC 95% 0.72-2.09). La edad y el sexo femenino fueron factores de riesgo predisponentes en ambas cohortes.

Hagiwara K. et al. (52) comunican en 2016 su experiencia clínica analizando 115 pacientes, de los 400 con artritis y/o entesitis que fueron remitidos a su servicio en los últimos dos años. De ellos, se sospechó artritis psoriásica en 140 y 115 cumplían estrictamente los criterios clasificatorios CASPAR. 19 pacientes (9 hombres y 10 mujeres), de esos 115, tenían psoriasis cutánea en el momento de su inclusión en el estudio y 96 no (22 varones y 74 mujeres). Diecinueve (16.5%) de los 115 pacientes habían desarrollado un tumor maligno antes del inicio de la artritis, y 4 (3.5%) lo desarrollaron posteriormente. Veintidós de los 23 pacientes que desarrollaron malignidad fueron mujeres y 10 pacientes desarrollaron cáncer de mama. Los autores concluyen que es importante tener en cuenta la posibilidad de síndrome paraneoplásico en pacientes con artritis y/o entesitis que aparentemente cumplen con los criterios de CASPAR.

En cuanto a la frecuencia de desarrollo de un cáncer en enfermos diagnosticados de artropatía psoriásica, los grandes estudios de cohortes no revelaron diferencias

estadísticamente significativas en comparación con la población general (53).

Gross RL et al (54) compararon la incidencia de cáncer en pacientes con AR y con artropatía psoriásica obtenidos del Registro del Consorcio de Investigadores de Reumatología de América del Norte (CORRONA). Se analizaron 2.970 pacientes con artropatía psoriásica y 19.260 pacientes con AR, seguidos durante una media de 7.133 pacientes/año y 53.864 pacientes/año, respectivamente. Identificaron 40 cánceres entre los pacientes con artropatía psoriásica y 307 entre los afectados de AR: Calcularon las razones de incidencia por cada 100 pacientes/año y se ajustaron por edad, sexo, duración de la enfermedad, índice de masa corporal, año de reclutamiento y medicación concomitante. No hubo diferencias significativas en las razones de incidencia global de cáncer ni en la de linfomas, ni tampoco en la de tumores cutáneos no melanoma, que fueron los más comunes en la cohorte global. La incidencia ajustada de la razón de riesgo de malignidad en artropatía psoriásica frente a la AR fue de 1.17 (IC 95% 0.82-1.69, $p=0.37$).

Aunque la frecuencia de la enfermedad maligna antes de la aparición de la artropatía psoriásica no está clara, el Grupo de Investigación y Evaluación de Psoriasis y PsA (GRAPPA) publicó la siguiente declaración: "En pacientes con artropatía psoriásica grave e historia previa de cáncer, en quienes los inhibidores de TNF serían claramente beneficiosos para reducir la destrucción de las articulaciones, los clínicos deben adoptar un enfoque individualizado y realizar un análisis completo del beneficio y el riesgo. Se requieren discusiones cuidadosas con los pacientes para asegurarse de que estén plenamente informados de los resultados potenciales (55).

II.- A. 6.- ESCLEROSIS SISTÉMICA

La esclerosis sistémica (ES) es una compleja enfermedad autoinmune del tejido conectivo, que causa daño vascular y sobreproducción de matriz extracelular a través de fibroblastos activados. Su patogénesis se basa en la interacción entre las células endoteliales, los linfocitos, macrófagos, fibroblastos y la activación de varias citoquinas y factores de crecimiento importantes para el desarrollo de fibrosis. Las reacciones inmunológicas implicadas en la ES se han asociado con el desarrollo de neoplasias malignas y altas concentraciones de citoquinas pro-fibróticas tales como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) en algunos tipos de cáncer (mama, ovario y riñón) (56, 57).

Otra posible hipótesis para tal asociación es la presencia de antígenos de ES expresados en células tumorales. La mayoría de los autoantígenos ES son nucleolares y juegan un papel clave en la síntesis de ribosomas y en la mitogénesis.

Probablemente estas proteínas están relacionadas con la rápida proliferación de las células malignas. Las mutaciones génicas o las modificaciones post-translacionales pueden producir productos proteicos con cambios conformacionales que se acumulan en los tejidos malignos y crean nuevos epitopos (58).

Hay varios estudios que describen un riesgo incrementado de cáncer en los pacientes con ES, siendo el cáncer de pulmón el que parece tener más incremento de riesgo, con respecto a la población general, suponiendo 1/3 cánceres de los presentados en individuos con ES (59-66). Sin embargo, no se objetiva un incremento de incidencia si se compara con una población con elevada incidencia de cáncer de pulmón. Un estudio australiano de 632 pacientes con ES solo documentó 19 casos de cáncer de pulmón. La fibrosis pulmonar y la presencia de anticuerpos anti topoisomerasa no fueron factores de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón. Se observaron cifras 7 veces mayores en aquellos individuos que eran fumadores (67).

La asociación entre cáncer y ES con fibrosis pulmonar se describió por primera vez en 1953 (68). En 2005, Daniels y Jett encontraron un mayor riesgo de cáncer de pulmón en los pacientes con fibrosis pulmonar, incluyendo aquellos con ES. En este escenario, la patogenia sugerida fue que la lesión recurrente y la inflamación crónica producen mutaciones genéticas y posiblemente cáncer, pero precisa ser estudiada con más detalle (69).

Olesen et al. (65) evaluaron a 2.046 pacientes con diagnóstico inicial de ES, en régimen ambulatorio y de hospitalización entre 1977 y 2006. Fueron seguidos durante un período medio de 6.4 años y los compararon con una cohorte de pacientes con cáncer, sin ES, del registro nacional danés de cáncer. Se detectaron 222 casos de cáncer. El SIR general para el cáncer fue de 1.5 (IC 95 1.3-1.7). Para los hombres, SIR=2.2 (IC 95% 1.7-2.8) y para las mujeres, SIR=1.3 (IC 95% 1.1-1.6). Los cánceres más comunes fueron el de pulmón (SIR=1.6, IC 95% 1.2-2.0) y los tumores hematológicos (SIR =2.5, IC 95% 1.5-4.0).

Un incremento modesto en el riesgo global de cáncer, de magnitud similar (SIR=1.5) se describió en una cohorte de 769 pacientes, seguidos entre 1987 y 2002, descritos por et. Derck C.T. et al. (66). Se encontró un elevado incremento en el riesgo de padecer cáncer de esófago (SIR=1.59 IC 95% 4.2-27.6) y de orofaringe (SIR=9.63, IC 95% 2.97-16.3). Una de las hipótesis presentadas para justificar este incremento, en lo que al cáncer esofágico respecta, sería el hecho de que un 12.7% de los pacientes con ES presenta esófago de Barrett, conocido predisponente del cáncer esofágico. Por otro lado, la asociación entre ES y cáncer de piel y pulmón sugiere que tal vez los lugares del cuerpo con actividad de la enfermedad sean más proclives a desarrollar un cáncer.

Una estrecha relación temporal entre la aparición de cáncer y la ES se ha observado entre los pacientes con autoanticuerpos frente a la ARN polimerasa I/III (70,71). Un estudio demostró que los tumores con mutaciones somáticas en el gen POLR3A, que codifica para ARN polimerasa III, pueden inducir el desarrollo de autoanticuerpos frente a la ARN polimerasa III y accionar el desarrollo de ES (72).

En una serie de 16 pacientes con ES y cáncer, estaban presentes mutaciones somáticas en el gen de POLR3A en los tumores de seis de los ocho pacientes con los anticuerpos anti-ARN polimerasa III; por el contrario, el gen de la POLR3A no estaba mutado en los ocho pacientes sin estos anticuerpos (72). Entre los ocho pacientes con anticuerpos a la ARN polimerasa III, los cánceres fueron diagnosticados entre cinco meses antes de su diagnóstico de ES y 2.5 años después. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para determinar si las mutaciones somáticas en los tumores, con posterior desarrollo de autoanticuerpos, representan un potencial vínculo entre cáncer y ES.

Hay datos conflictivos con respecto a si la presencia de anticuerpos contra topoisomerasa-I (Scl-70) identifica a una población de pacientes de ES que tienen más probabilidades de tener cáncer (73, 74).

Lazzaroni et al. (75), analizaron las características de los pacientes de ES con anticuerpos anti ARN polimerasa III (Anti-RNAP3) - positivos de los ensayos clínicos de esclerodermia de la EULAR y el registro EUSTAR, en concreto, el riesgo de cáncer de estos individuos y las características de las neoplasias que presentaban. Fueron incluidos 4986 pacientes y se compararon con controles con 199 controles locales anti-RNAP3 negativos apareados por las demás variables, tales como sexo, edad al diagnóstico, duración de la enfermedad o afectación cutánea. Se llevó a cabo una encuesta con el método Delphi con 82 para alcanzar un consenso acerca de las pruebas indicadas en la detección del cáncer en pacientes Anti-RNAP3 positivos. En el registro de EUSTAR, los pacientes anti-RNAP3 positivos se asociaron en el análisis multivariable con la presencia de crisis renal y afectación cutánea difusa. En el estudio de casos-controles, la presencia de Anti-RNAP3 se asoció con la ectasia vascular antral gástrica, la progresión rápida de la afectación cutánea y las neoplasias concomitantes al inicio de la ES (OR 7.38, IC 95% 1.61-33.8). En comparación con otros pacientes con RNAP3 +, los pacientes con cáncer tenían mayor edad ($p < 0.001$) y afectación cutánea difusa con mayor frecuencia ($p = 0.008$). El ejercicio de Delphi destacó la necesidad de llevar a cabo una búsqueda exhaustiva de malignidad en el momento del diagnóstico de los pacientes con RNAP3 + y un seguimiento estrecho exclusivamente en los 2-5 años siguientes. Se aconseja la realización de una mamografía al diagnóstico en las pacientes y su repetición anual en caso de ser normal. El realizar analítica con marcadores tumorales u otros estudios de imagen rutinarios no se aconseja, se deberán de llevar a cabo atendiendo a la sintomatología y sospecha.

La presencia de nuevas lesiones en la radiografía de tórax, cambios en la piel o mala cicatrización de las lesiones cutáneas, problemas de deglución o reflujo persistente son los signos de alerta de cáncer en los pacientes con ES.

El cáncer es una de las causas más frecuentes de mortalidad precoz en los pacientes con ES, junto con la sepsis y las enfermedades cardiovasculares. Son factores predictivos de mortalidad precoz el sexo masculino, la edad avanzada al diagnóstico, el subtipo difuso de la enfermedad, la presencia de afectación renal y la hipertensión pulmonar (76).

Un reciente estudio trató de averiguar qué tumores de órgano sólido eran los más frecuentes en los pacientes con ES. Para ello, se revisaron datos retrospectivamente de la historia clínica de 340 enfermos de atendidos en 13 centros diferentes. Se detectaron 25 neoplasias, de 19 tipos diferentes, siendo el cáncer de vejiga y el de mama los más frecuentes con cuatro y tres pacientes respectivamente, seguidos por el cáncer de cérvix y el de ovario, con dos enfermas cada uno. El cáncer de vejiga mostró además asociación con haber recibido tratamiento con ciclofosfamida. El resto de tumores no mostraron diferencias en cuanto al haber recibido o no ciclofosfamida ni tampoco por edad, sexo, hábito tabáquico, tipo y duración de la enfermedad, órganos afectados o presencia de autoanticuerpos (77).

Se ha descrito también recientemente la asociación de ES con cáncer de tiroides tipo papilar, en concreto, en presencia de tiroiditis autoinmune (78).

No se ha encontrado un incremento de riesgo de cáncer en los pacientes con morfea o esclerodermia localizada.

II.- A. 7.- DERMATO-POLIMIOSITIS

La dermatomiositis (DM) y la polimiositis (PM) son miopatías inflamatorias idiopáticas caracterizadas por debilidad muscular esquelética proximal y evidencia de inflamación muscular. La DM, a diferencia de la PM, se caracteriza por la presencia de diversas manifestaciones cutáneas. DM y PM también pueden estar asociadas con artritis inflamatoria, enfermedad pulmonar intersticial, fenómeno de Raynaud y la presencia de autoanticuerpos.

La asociación entre las miopatías inflamatorias y el cáncer se conoce desde la descripción de dos casos de PM y cáncer gástrico en 1916 (79). Es más fuerte para la DM que para la PM (80, 81).

La evidencia de una asociación entre el cáncer y la miopatía inflamatoria incluye evidencia epidemiológica de grandes estudios poblacionales, la existencia de una relación temporal entre el diagnóstico de cáncer y la miopatía, el conocimiento de que se

produce mejoría o resolución de la miopatía después del tratamiento del cáncer y datos que apoyan la presencia de recaída o desarrollo de miopatía asociada con la recaída del cáncer.

El aumento de la frecuencia de cáncer en pacientes con miopatía inflamatoria es consistente con el concepto de que los procesos paraneoplásicos relacionados con la oncogénesis y la autoinmunidad contribuyen a la enfermedad en algunos casos de DM y PM.

No se conocen por completo los nexos de unión entre cáncer y miopatía inflamatoria (82,83) sin embargo, la relación temporal entre ambos se asemeja a la observada en los trastornos paraneoplásicos neurológicos en los que los antígenos dirigidos frente a una respuesta inmune se expresan en altos niveles tanto en el tumor como en el tejido neuronal afectado (84,85).

Las células regeneradoras en el músculo con miositis, no en el músculo normal, expresan altos niveles de autoantígenos específicos frente a la miositis (82).

Estos mismos antígenos se expresan a niveles elevados en varios cánceres que se sabe están asociados con el desarrollo de miopatía inflamatoria, pero no en el tejido normal correspondiente. Estas observaciones sugieren que el vínculo entre malignidad y miopatía se refiere a la expresión de autoantígenos comunes entre el tejido canceroso y el tejido muscular y que la respuesta inmune dirigida contra las células tumorales también puede dirigirse al músculo.

Una revisión de 258 casos de DM y cáncer descritos en la literatura desde 1916 hasta mediados de los años setenta estimó que la incidencia de cáncer para pacientes con DM aumentaba de cinco a siete veces en comparación con la población general. El aumento del riesgo se ha confirmado posteriormente en estudios poblacionales de diversos países. Las razones de incidencia estandarizados de estudios poblacionales de Dinamarca

(86), Australia (87) y Taiwán (88) oscilan entre aproximadamente 3.0 y 6.0.

El estudio poblacional más grande, realizado en Taiwán, incluyó 1.012 pacientes con DM y 643 con PM, pacientes de la National Health Insurance Database de 1997 a 2007. Entre los pacientes con DM, la frecuencia de cáncer fue 9.4 % y SIR fue de 5.11 (IC 95% 5.01-5.22). En el grupo de PM, la frecuencia de cáncer fue del 4.4 % con un SIR de 2.15 (IC 95% 2.08-2.22) (88).

Las tasas de cáncer descritas con PM son consistentemente inferiores a las descritas con la DM. Algunos investigadores han cuestionado si el modesto aumento de la incidencia de PM indica un verdadero aumento en el riesgo de cáncer o puede reflejar un aumento en la vigilancia de los pacientes con PM en comparación con la población general (89,90).

Los adenocarcinomas del cuello uterino, pulmón, ovarios, páncreas, vejiga y estómago representan aproximadamente el 70% de los cánceres asociados con miopatías inflamatorias (80, 89, 91-94) Varios estudios sugieren que el riesgo de cáncer de ovario puede ser particularmente mayor (86, 89). En algunas poblaciones, los tipos de malignidad asociados con DM o PM son cánceres muy prevalentes en esa población, como por ejemplo, los pacientes del sudeste asiático con DM están en mayor riesgo de carcinoma nasofaríngeo (88).

El cáncer se puede diagnosticar antes, simultáneamente con o después del diagnóstico de miopatía inflamatoria (88) siendo más frecuente el diagnóstico simultáneo o durante el primer año después del diagnóstico de la enfermedad muscular y decae gradualmente durante los cinco años siguientes de seguimiento (88, 89, 95, 96). En algunos pacientes, la miopatía inflamatoria se diagnostica en el momento de la recurrencia del cáncer previamente diagnosticado. En otros, la enfermedad muscular previamente

diagnosticada se reactiva cuando aparece el cáncer (97, 98).

Son factores asociados con un mayor riesgo de malignidad la evidencia de daño capilar en la biopsia muscular, la necrosis cutánea, la vasculitis leucocitoclástica, la edad avanzada al diagnóstico o la disfagia (99-101).

Algunos anticuerpos séricos confieren un riesgo positivo de malignidad, mientras que otros están asociados con un riesgo negativo. Los anticuerpos contra el factor intermedio de transcripción (TIF)-1 gamma: anti-p155 y anti-p155/140 y los anticuerpos contra la proteína de matriz nuclear (NPX)-2: anti - MJ o anti-p140 confieren un riesgo positivo (96, 102-105). Por el contrario, la presencia de anticuerpos específicos de miositis (anticuerpos anti-sintetasa, anti-Mi-2, anti-SRP) y los asociados a miositis (anti-RNP, anti-PM-Scl, anti-Ku) confieren un menor riesgo de cáncer pero un mayor riesgo de enfermedad pulmonar intersticial en la DM (102). Se requieren más estudios para valorar su utilidad en el cribado del cáncer en estos enfermos.

Todos los pacientes recién diagnosticados con PM o DM deben de ser evaluados para descartar un cáncer subyacente. Debe de realizarse una adecuada anamnesis y exploración física, incluyendo un examen pélvico o testicular. Se solicitará una analítica de sangre completa, de orina y de heces en busca de sangre oculta. La prueba de Papanicolau, mamografía, colonoscopia y una radiografía de tórax se solicitarán como en la población general, según las indicaciones habituales para la edad y sexo del paciente.

Si los estudios anteriores arrojan resultados anómalos o se trata de una persona de muy alto riesgo, se solicitará una tomografía computarizada. Se considera un individuo de alto riesgo a aquel que cumple más de una de las siguientes características:

- Edad avanzada al inicio de la enfermedad.
- Enfermedad cutánea grave, especialmente pacientes con signo del chal o

necrosis cutánea.

- Resistencia al tratamiento.
- Antecedentes de malignidad previa con riesgo de recaída.
- Ausencia de enfermedad pulmonar intersticial.
- Ausencia de anticuerpos específicos de miositis o asociados con miositis y

la presencia de P155/140 y/o anticuerpos anti-NXP2.

Los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial parecen tener una menor frecuencia de malignidades (95, 101, 106).

Aunque no hay consenso en cuanto a la utilidad del cribado para el cáncer de ovario en pacientes con dermatomiositis, en mujeres de alto riesgo, algunos expertos aconsejan realizar una ecografía endovaginal y determinaciones seriadas de CA 125.

La tomografía de emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa combinada con CT (FDG-PET/CT) es una técnica de imagen altamente sensible que se ha utilizado cada vez más para la detección de malignidad, pero pocos estudios han examinado su papel en enfermos con DM y PM (107, 108) por lo que su uso en este contexto es controvertido.

La mayoría de los estudios han demostrado un aumento del riesgo de cáncer durante al menos cinco años en pacientes con DM (pero no PM), aunque el riesgo disminuye anualmente. Por lo tanto, el rendimiento diagnóstico de la vigilancia continua después de la búsqueda inicial negativa es bajo excepto en enfermos en los que aparezcan signos específicos sugestivos de cáncer o presenten una recaída de la miopatía tras una remisión prolongada (86). El seguimiento aconsejado en los demás casos es igual a los cuidados preventivos de la población general.

La presencia de un tumor no parece afectar la gravedad o distribución de la debilidad, la duración de la debilidad antes del diagnóstico o la magnitud de la elevación

de la creatina quinasa. La miositis asociada con el cáncer, sin embargo, responde peor al tratamiento que en ausencia de éste. Una respuesta deficiente al tratamiento debe por tanto considerarse un signo de sospecha de cáncer.

Se ha descrito remisión tras cirugía, radioterapia o quimioterapia para el tumor asociado en el 53% de los casos descritos en la literatura (98).

II.- B.- SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Los síndromes reumatológicos paraneoplásicos son aquellos síndromes reumatológicos asociados a las neoplasias que ocurren a distancia respecto al tumor primario o las metástasis y que son inducidos por la neoplasia a través de hormonas, péptidos, mediadores autocrinos y paracrinos, anticuerpos y linfocitos citotóxicos. Aparecen en un 10% de los pacientes con tumores malignos al diagnóstico y tienen un curso paralelo al del tumor generalmente, aunque no siempre. Un 50% de enfermos desarrollará un cuadro paraneoplásico a lo largo de su evolución, siendo más comunes en los dos primeros años. Un tercio de los cuadros paraneoplásicos son de tipo hematológico; el resto, serán manifestaciones endocrinológicas, reumáticas o neuromusculares (109).

Existen unas características clínicas comunes que deben de hacer sospechar que estamos ante un síndrome paraneoplásico reumático (110):

- Historia previa personal o familiar de cáncer o exposición a carcinógenos.
- Edad tardía de inicio > 50 años.
- Síntomas constitucionales intensos.
- Rápido inicio y artritis inflamatoria inusual: periostitis, dermatomiositis, vasculitis cutánea, síndrome de Raynaud, fascitis, síndrome miasteniforme.
- Relación temporal entre el inicio de los síntomas paraneoplásicos y el hallazgo del cáncer.
- Ausencia de metástasis en huesos y articulaciones.
- Factor reumatoide negativo, negatividad del líquido articular para cristales y cultivo estéril.
- Pobre respuesta a tratamiento convencional.

- Mejoría de los síntomas con tratamiento de la neoplasia subyacente.
- Reaparición del síntoma paraneoplásico con la recurrencia del tumor.

A continuación, se describen los síndromes paraneoplásicos reumáticos más relevantes y en la tabla adjunta (Tabla 1) se enumeran y clasifican todos ellos.

ARTICULARES	Poliartritis carcinoma Osteopatía hipertrófica Gota secundaria RS3PE Reticulohisticocitosis multicéntrica
MUSCULARES	Dermatomiositis y polimiositis Polimialgia reumática atípica
CONECTIVOPATÍAS	Pseudolupus Síndrome antifosfolípido Síndrome de Sjögren Esclerodermia
VASCULITIS	Vasculitis cutánea de pequeño vaso Vasculitis sistémica Síndrome de Raynaud y cianosis acral Eritromelalgia
CUTÁNEOS	Fascitis palmar y artritis Fascitis eosinofílica Fascitis paniculitis

-Tabla 1 . Síndromes reumáticos paraneoplásicos

II.- B. 1.- OSTEOPATÍA HIPERTRÓFICA

La osteoartropatía hipertrófica (OAH) o síndrome de Pierre Marie-Bamberger es el síndrome reumático paraneoplásico más frecuente y mejor caracterizado (111). Se asocia a múltiples enfermedades intra y extratorácicas, siendo los carcinomas pulmonares los tumores más frecuentemente encontrados. Según los estudios, del 4 al 10% de los

carcinomas pulmonares pueden presentar OAH (112). Es más frecuente en el varón y la prevalencia es mayor en el adenocarcinoma que en el carcinoma de células pequeñas, siendo éste de peor pronóstico por su rápida invasión local. Otros tumores más raros son los mesoteliomas, neuroleiomiomas diafragmáticos y los linfomas intratorácicos (113).

La OAH puede ser por tanto, primaria o secundaria. La secundaria, puede deberse a:

- Enfermedad pulmonar: fibrosis quística, fibrosis pulmonar, infecciones, cáncer primario o metastásico, fístulas arterio-venosas.
- Enfermedad cardíaca: enfermedades congénitas cianóticas, endocarditis.
- Enfermedad hepática: cirrosis y hepatocarcinoma.
- Enfermedad intestinal: enfermedad inflamatoria intestinal, poliposis, tumores malignos, abuso de laxantes, infecciones crónicas.
- Enfermedad mediastínica: cáncer de esófago, timoma, achalasia.
- Miscelánea: enfermedad de Graves, talasemia, síndrome de POEMS.

La OAH se caracteriza por la tríada clínica; artritis, acropaquias y periostitis. Pueden existir artralgiás, oligoartritis o poliartritis de las grandes articulaciones de los miembros inferiores pudiendo afectarse también los carpos y pequeñas articulaciones de la mano de modo simétrico. El líquido sinovial es típicamente no inflamatorio con recuento de leucocitos de menos de 2.000 células/dl de predominio mononuclear (113).

Las acropaquias, dedos en palillo de tambor o hipocratismo digital, de los dedos de las manos y/o los pies aparecen de manera simétrica o asimétrica. Si el crecimiento es rápido, puede existir eritema y dolor quemante (113).

La periostitis, aposición del periostio, afecta inicialmente a la diáfisis distal de los huesos largos: tibia, radio, cúbito, peroné y fémur. Es común que los pacientes se quejen de dolor sordo y profundo en los miembros inferiores que calma con la elevación de los mismos (113).

Una manifestación de la OAH menos conocida es la presencia de pliegues de las manos muy marcados delimitando profundos surcos, denominado acantosis palmar o paquidermia. Además pueden presentar hiperhidrosis, seborrea o acné (113).

Se han encontrado niveles circulantes elevados de factor de crecimiento plaquetario y endotelial vascular en pacientes con carcinomas pulmonares. Estos factores inducen angiogénesis, hiperplasia endotelial y la formación de acropaquias (113).

Recientemente se ha descrito que el factor patogénico clave implicado en la periostitis proliferativa es el factor de crecimiento endotelial vascular (114). Como curiosidad, en una familia con OAH primaria, que recuerda clínicamente la forma paraneoplásica, se ha detectado una mutación genética que induce una elevación de la prostaglandina E2 circulante (115) un conocido estímulo para la activación osteoblástica, producido por las plaquetas e inducido por hipoxia, mediado por el factor de crecimiento endotelial vascular.

El diagnóstico de la OAH es clínico y radiológico. Si radiológicamente, no existen claros signos de periostitis, una gammagrafía ósea con tecnecio 99 demostrará una hipercaptación lineal en los lugares de aposición perióstica (113). Las pruebas de laboratorio no son específicas. La velocidad de sedimentación globular puede encontrarse elevada, así como la fosfatasa alcalina, por crecimiento óseo.

La búsqueda tumoral es obligada en todos los pacientes con OAH. En general, si el tumor es curable también lo es la OAH, incluyendo las acropaquias (113).

El tratamiento sintomático del dolor óseo y la artritis consiste en antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y artrocentesis. Se ha descrito el uso de ácido zoledrónico con buenos resultados en casos de dolor óseo no controlable, posiblemente porque reduce los niveles de factor de crecimiento vascular endotelial (116).

II.- B. 2.- POLIARTRITIS CARCINOMATOSA

Es una poliartritis seronegativa que anuncia la presencia de un tumor maligno. Aunque su presentación es variable, existen algunos datos que ayudan a diferenciarla de la AR: inicio tardío de la enfermedad, oligo o poliartritis asimétrica de inicio explosivo, de predominio en miembros inferiores, respeta las muñecas y articulaciones de las manos, ausencia de erosiones y deformidades, factor reumatoide y nódulos reumatoideos ausentes, no historia familiar de AR. Suele presentarse en el año previo al diagnóstico oncológico.

Manger y Schett (117) revisan las características clínicas de 121 pacientes descritos hasta la fecha en los que la neoplasia se detectó menos de 4 años después del inicio de la artritis. Encuentra que la edad media del comienzo de los síntomas articulares es 54.2 años con una afectación mujer/hombre del 1.7:1. Aproximadamente

en un tercio se detectó una neoplasia hematológica. El tumor sólido más frecuentemente asociado fue el adenocarcinoma de pulmón, seguido del cáncer de mama. La poliartritis tiende a ser asimétrica, de comienzo agudo, y se acompaña de elevación de reactantes de fase aguda. El derrame articular suele ser ligeramente inflamatorio. El factor reumatoide, los anticuerpos anti-nucleares y antiproteínas citrulinadas son negativos generalmente, si bien pueden ser positivos en el 27%, 19% y el 10% respectivamente.

Hasta la fecha se desconoce el mecanismo patogénico, pero se cree que entre los mecanismos implicados estarían la sinovitis mediada por inmunocomplejos, la reacción cruzada entre determinantes antigénicos de la sinovial y tejido neoplásico y una anomalía en la inmunidad celular que lleva a la expresión simultánea de la enfermedad reumática y la neoplásica. La mayor evidencia de ello, es la resolución de la artritis al reseca la neoplasia y su reaparición, si ésta recurre (118).

La artritis responde mal a AINES y corticoesteroides y mejora o remite tras el tratamiento curativo del tumor.

II.- B. 3.- POLMIALGIA REUMÁTICA ATÍPICA

La polimialgia reumática (PMR) es un síndrome de dolor e impotencia funcional simétrico en cintura escapular y pelviana y región cervical con elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) que afecta a personas mayores de 50 años, y puede acompañarse de anemia de proceso crónico y astenia. Debe de mejorar en menos de una semana tras el inicio de tratamiento con corticoides a dosis de 10-25 mg/prednisona/día.

Recientemente se ha demostrado en una gran cohorte de pacientes con PMR de Reino Unido, atendidos en atención primaria, que el riesgo de diagnóstico de neoplasia frente la población sin PMR era mayor solo en los primeros seis meses después del diagnóstico (119). Un reciente metaanálisis que recoge un total de 6 estudios publicados detectó que los enfermos con polimialgia/ACG presentan un incremento del riesgo de malignidad del 14% respecto a los controles (HR 1.14, IC 95% 1.05-1.22). El riesgo fue mayor en los primeros 6-12 meses tras el diagnóstico (HR 2.16, IC 95% 1.85-2.53) (120).

A su vez, se ha descrito el síndrome llamado PMR-like en personas más jóvenes (menos de 50 años), con dolor e impotencia funcional asimétrica, dolor en otras localizaciones, VSG <40 mm/1ª hora o VSG>100mm/1ªhora, anemia grave, proteinuria y

que no responde al tratamiento esteroide, remitiendo tras tratar la neoplasia. Los cánceres más frecuentemente asociados son el de pulmón, riñón, colon o mieloma múltiple (109, 110).

Hoy, la arteritis de células gigantes *per se* no se considera un síndrome reumático paraneoplásico dado que el riesgo de neoplasia no es mayor que en la población general y si aparece es tardío, más de diez años después del diagnóstico de la arteritis del células gigantes (109, 121).

II.- B. 4.- SINOVITIS SIMÉTRICA SERONEGATIVA REMITENTE CON EDEMA CON FÓVEA (RS3PE)

El síndrome RS3PE fue descrito por primera vez por McCarty en 1985 (122). Clínicamente se manifiesta como una sinovitis simétrica seronegativa recurrente en metacarpofalángicas y muñecas, edema con fovea y respuesta espectacular a tratamiento esteroideo. Existe habitualmente elevación de reactantes de fase aguda y ausencia de erosiones radiográficas en manos y pies. Es de origen idiopático, si bien se han documentado algunos casos asociados a linfomas no Hodgkin, leucemias y adenocarcinomas en aproximadamente un 20% de los casos descritos, según una revisión reciente (123).

La metaloproteinasa-3 es el marcador serológico específico que se han encontrado elevado en presencia de un tumor solido oculto (124). El paciente con tumor oculto, no responde a esteroides y puede presentar síntomas constitucionales (123). Sin embargo no se han descrito diferencias demográficas ni clínicas entre RS3RPE idiopática y RS3RPE-like (123).

Yao et al (125) realizaron una revisión de la literatura desde 1985 a 2008 y describieron 32 casos de malignidad asociada a RS3PE, incluyendo 18 tumores sólidos, 11 hematológicos y 3 neoplasias de origen desconocido. El ratio de malignidad asociada a RS3PE fue extremadamente alto, de un 54%. Los pacientes con enfermedad maligna y RS3PE tenían síntomas más intensos, mala respuesta al tratamiento y mejoraron tras el tratamiento del cáncer.

No hay datos en la actualidad que sustenten el coste-efectividad del cribado para

neoplasia maligna en este subgrupo de enfermos, pero podría estar indicado según los expertos el realizarlo en sujetos de alto riesgo, como son los no respondedores al tratamiento esteroideo.

II.- B. 5.- FASCITIS PALMAR Y POLIARTRITIS

La fascitis palmar y poliartritis es un síndrome paraneoplásico raro descrito como entidad propia por Medsger et al. en 1982 en seis mujeres posmenopausicas con tumor oculto de ovario (126). Desde entonces se han descrito en la literatura aproximadamente 100 casos asociados con adenocarcinoma de ovario en el 31% y con otros tumores tales como, el cáncer de endometrio, gástrico, próstata, páncreas, mama, leucemia linfática crónica y linfoma de Hodgkin. También se ha descrito algún caso sin enfermedad maligna subyacente (127).

La manifestación principal es la rápida fibrosis palmar bilateral con retracción de los dedos. La poliartritis es simétrica con afectación de las pequeñas articulaciones de las manos y menos frecuentemente codos, muñecas, rodillas, tobillos y pies.

Los reactantes de fase aguda pueden encontrarse elevados pero no se ha detectado el factor reumatoide ni anticuerpos anti-péptido citrulinado elevados.

En la mayoría de los pacientes se puede detectar un marcador tumoral elevado, como el Ca 125 o Ca 19-9 (127). En las mujeres que presenten este síndrome se aconseja realizar una exploración ginecológica basal de despistaje de neoplasia (128).

La patogenia se desconoce pero se ha puesto en relación con factores de proliferación de fibroblastos. Los síntomas no responden a AINES ni glucocorticoides; con el tratamiento de la neoplasia subyacente, pueden mejorar los síntomas o no. El pronóstico es malo dado que en la mayoría de los casos descritos el tumor ha metastatizado (127).

II.- B. 6.- SÍNDROME FASCITIS-PANICULITIS

Es la aparición de tumefacción e induración cutánea que se extiende hacia los tejidos celulares subcutáneos profundos y se asocia con la aparición de fibrosis e inflamación crónica. Pueden existir nódulos subcutáneos y artritis mono o poliarticular en los miembros inferiores. Se trata de una manifestación idiopática o paraneoplásica, asociada al cáncer de páncreas. Los nódulos subcutáneos histológicamente, son focos de necrosis grasa con células fantasma de paredes gruesas. Hasta en un 20% puede existir un aumento de eosinófilos en sangre periférica. Este síndrome se ha descrito más en mujeres. No suele haber respuesta a corticoides y sí al tratar el cáncer subyacente (109,129).

II.- B. 7.- RETICULOHISTIOCIITOSIS MULTICÉNTRICA

Es una enfermedad muy rara por una infiltración granulomatosa de histiocitos y células gigantes multinucleadas en la piel y en las articulaciones. La infiltración articular se manifiesta como una artritis simétrica, erosiva y mutilante afectando a las interfalángicas proximales, interfalángicas distales, rodillas, hombros, carpos y tobillos. Típicamente se observan pápulas en el dorso de los dedos que rodean al lecho ungueal que parecen “cuentas de coral”. En aproximadamente la mitad de los casos puede existir una elevación de la velocidad de sedimentación, leve anemia e hipercolesterolemia. Radiológicamente no hay reacción perióstica ni osteopenia yuxtaarticular. Existe un aumento del espacio articular y la aparición de erosiones en los márgenes de la articulación. El 25% de las reticulohistiocitosis multicéntricas se asocian a tumores como carcinomas de pulmón, estómago, mama, cérvix, colon y ovario y tumores hematológicos como linfomas (130). El diagnóstico se hace por biopsia cutánea y es obligado hacer un despistaje tumoral (1, 130).

II.- B. 8.- PSEUDOLUPUS

Los anticuerpos antinucleares (ANA) se consideran un marcador de enfermedades autoinmunes, pero pueden estar presentes en otras enfermedades e incluso en individuos asintomáticos, elevándose su incidencia con la edad.

Hay una mayor incidencia de ANA en el suero de pacientes con neoplasia y, en

sentido contrario, hasta en un 2.9% de los pacientes con ANA se diagnostica una neoplasia. Un 27.7% de pacientes con cáncer presentan ANA +, la mayoría con patrón homogéneo en la inmunofluorescencia y con títulos habitualmente bajos 1:80, aunque en un 12% pueden ser más elevados (1:160-1:640).

Se han descrito cuadros LES-like tanto en tumores sólidos como en neoplasias hematológicas: tumores de mama, colorrectales, gástricos, hepatocarcinoma, hipernefoma, pulmón, páncreas, próstata, ovario, vejiga, riñón y linfomas. Dentro de los linfomas es más frecuente en los linfomas foliculares, en los linfomas de células del manto y en los linfomas T (131).

Un 17% de los pacientes tumorales con ANA positivos presentan síntomas o síndromes reumatológicos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes consisten en poliartralgia o poliartritis; son menos frecuentes la afectación de las serosas (pleuritis, pericarditis, peritonitis) y las citopenias como anemia, leucopenia o trombopenia con descenso de complemento.

La respuesta al tratamiento antiinflamatorio, corticoideo y, sobretodo, al de la neoplasia subyacente suele ser positiva.

II.- B. 9.- SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

El síndrome antifosfolípido (SAP) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de trombosis vascular y/o morbilidad en el embarazo junto con anticuerpos antifosfolípidos positivos. Los criterios de SAP son: manifestaciones clínicas (trombosis venosas o arteriales, pérdidas fetales, abortos de repetición), junto con dos determinaciones serológicas positivas (anticardiolipinas, anticoagulante lúpico o anticuerpo anti-beta2 glicoproteína).

Un 1% de los pacientes con SAP desarrollan el denominado síndrome antifosfolípido catastrófico. El SAP catastrófico se caracteriza por trombosis en múltiples vasos de pequeño calibre con el consiguiente fallo multiorgánico. Los criterios de SAP catastrófico son:

1. Evidencia de afectación en 3 o más órganos o tejidos.
2. Desarrollo de manifestaciones simultáneas en menos de 1 semana.
3. Confirmación histopatológica de oclusión de vasos pequeños en al menos 1 órgano.

4. Presencia de anticuerpos antifosfolípido o anticuerpos anticardiolipina.

Se considera diagnóstico de SAP catastrófico definitivo si cumple los 4 criterios. La mortalidad del SAP catastrófico es muy elevada, del 48% (132). Se puede lograr una supervivencia de 78% tras tratamiento con anticoagulantes, corticoides y plasmaféresis.

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos es más frecuente en pacientes con neoplasias (22%) que en pacientes sin neoplasia (3.4%). Los anticuerpos anticardiolipina más frecuentes en los pacientes con neoplasias son los IgG. Los pacientes con anticuerpos anticardiolipina positivos tienen una mayor incidencia de eventos tromboembólicos (27.7%).

Aunque tanto la clínica trombótica como los anticuerpos antifosfolípidos son frecuentes en los pacientes con cáncer, solo un 22% de los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos cumplen criterios de SAP, pero de ellos tres cuartas partes presentaron un SAP catastrófico.

Las neoplasias asociadas fueron sólidas en el 76% (adenocarcinoma de pulmón, ovario, mama, carcinoide, colon, gástrico, útero, meningioma, leomiosarcoma, colangiocarcinoma) y 24% hematológicas (leucemia mieloide aguda, leucemia linfóide crónica y Linfoma no Hodgkin).

II.- B. 10.- VASCULITIS ASOCIADAS A NEOPLASIA

Las vasculitis son una inflamación de la pared vascular de arterias de pequeño, mediano o gran calibre, vénulas y arteriolas. La asociación entre vasculitis y neoplasia es bidireccional: en un 5% de pacientes con vasculitis se diagnostica una neoplasia y en un 8% de los pacientes con neoplasia sólida y un 22% de pacientes con neoplasias hematológicas se diagnostica una vasculitis.

En los pacientes con vasculitis asociadas a neoplasias, un 63-77% se asocian a neoplasias hematológicas, describiéndose en la leucemia de células peludas, la LLC, mieloma múltiple (MM), Hodgkin, LNH, leucemia aguda mieloblástica, histiocitosis maligna y síndromes mielodisplásicos (133). Un 23-37% se asociaron a tumores sólidos: pulmón en un 23%, digestivos un 17.5%, renal un 14%, vejiga 5.3% y de endometrio 3.5%. En un 5.5% se trata de una neoplasia no inespecífica (134, 135).

El tipo de vasculitis más frecuentemente asociada a tumores es la leucocitoclástica (62%) seguida de la panarteritis nodosa (PAN, 12%). Otras menos frecuentes son la púrpura de Schönlein Henoch, la poliarteritis microscópica, arteritis de células gigantes, vasculitis necrotizante, vasculitis linfocítica, Síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener y vasculitis inclasificable. Se llega al diagnóstico mediante biopsia cutánea en el 80%, biopsia renal en el 8%, muscular en un 4%, pieza quirúrgica en un 8% y autopsia en otro 8%.

La presentación clínica es similar a la de los pacientes con vasculitis primaria: fiebre, púrpura, artralgias, neuropatía periférica, insuficiencia renal, afectación intestinal o cardíaca (Tabla 2). El único signo sugestivo de su posible asociación a tumores es un llamativo deterioro del estado general.

La vasculitis leucocitoclástica es la más frecuente y se presenta como púrpura palpable o lesiones maculopapulares con o sin artritis y menos frecuente úlceras y urticaria, localizándose habitualmente en miembros inferiores. Un 3.8% de los pacientes con vasculitis leucocitoclástica tienen una neoplasia (136)

La vasculitis granulomatosa cutánea es menos frecuente. La media de tiempo desde el inicio de la vasculitis hasta el diagnóstico de neoplasia es 17 días. Se puede acompañar de otros síntomas como astenia, anorexia, artralgia o artritis, dolor abdominal, hematuria y polineuropatía. Los hallazgos histológicos son infiltración neutrofílica, leucocitoclasia y necrosis fibrinoide en la pared de los vasos de las arteriolas, capilares y vénulas postcapilares.

En las vasculitis leucocitoclásticas no paraneoplásicas suele existir un desencadenante infeccioso o fármacos que no ocurre en la asociada a neoplasia. El mecanismo patogénico de aparición de la vasculitis leucocitoclástica es 1) la disminución del aclaramiento de los complejos inmunes, 2) producción anormal de inmunoglobulinas que podrían reaccionar contra antígenos vasculares dando lugar a la formación de inmunocomplejos *in situ* o a la formación de estos complejos en la circulación y el depósito en las paredes de los vasos y, finalmente 3) la producción de inmunoglobulinas no solo por la célula tumoral sino también por el endotelio normal.

Una vasculitis de arterias de mediano calibre, similar a una panarteritis nodosa, puede aparecer en la leucemia de células peludas. La vasculitis con frecuencia ocurre tras

el diagnóstico y, en general, tras esplenectomía; y se caracteriza histológicamente por un infiltrado inflamatorio intramural de células peludas leucémicas. Las manifestaciones clínicas son fiebre, vasculitis cutánea, mialgia, artritis y dolor abdominal por vasculitis mesentérica; también puede haber arteritis coronaria y mononeuritis múltiple.

La PAN puede aparecer de forma excepcional asociada a otras neoplasias como el mieloma, donde pueden dar lugar a fracaso renal agudo, no tanto por la gammopatía como por la necrosis vascular. El tratamiento inmunosupresor es necesario y la evolución paralela a la neoplasia es habitual. Se ha visto utilidad de la plasmaféresis en casos de mieloma y mala evolución con corticoides e inmunosupresores (137).

Los pacientes con vasculitis y crioglobulinemia con frecuencia están asociados también a infección por virus hepatitis C y se manifiesta clínicamente por urticaria con el frío, úlceras cutáneas, púrpura, poliartralgias, polineuropatía, hipertensión arterial e insuficiencia renal con proteinuria.

Las vasculitis asociadas a neoplasias pueden preceder al diagnóstico de neoplasia en el 20%, ser simultáneo en el 64% o aparecer durante la evolución de la enfermedad en el 16%.

La etiología de la vasculitis asociada al cáncer es desconocida. Es rara la existencia de factor reumatoide, antígeno del virus B de la hepatitis, ANA, ANCA, crioglobulinas e hipocomplementemia y los estudios de inmunofluorescencia en la biopsia son en general negativos. La asociación más frecuente es la crioglobulinemia tipo I o II en enfermedades linfoproliferativas como la leucemia mielomonocítica aguda, linfoma linfocítico, macroglobulinemia de Waldenström o leucemia linfática crónica.

Los mecanismos patogénicos sugeridos incluyen: 1) inflamación vascular inducida por inmunocomplejos en los que participan antígenos del tumor; 2) daño vascular por anticuerpos con reacción cruzada a células tumorales y endoteliales; 3) daño vascular directo por invasión de la pared vascular por las células tumorales circulantes, como en el caso de la leucemia de células peludas; 4) liberación de sustancias que dañan el endotelio (enzimas, factores quimiotácticos, sustancias vasoactivas), y 5) producción de un trombo o émbolo que puede dañar la pared vascular por un efecto mecánico directo.

Las vasculitis paraneoplásicas a menudo responden a corticoides, pero son

frecuentes las recurrencias. El tratamiento radical del tumor primario suele acompañarse de la resolución de la vasculitis.

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	FRECUENCIA (%)
Fiebre	42%
Síntomas generales	58%
Afectación cutánea	78%
Púrpura	45%
Artralgias o artritis	45%
Neuropatía periférica	32%
Afectación renal	23%
Glomerulonefritis	12%
Microaneurismas	12%
Insuficiencia renal	7%
Afectación pulmonar	10%
Afectación gastrointestinal	8%
Afectación cardíaca	3%

-Tabla 2. Manifestaciones clínicas de las vasculitis asociadas a cáncer

II.- B. 11.- ERITROMELALGIA

Se caracteriza por crisis de severo dolor quemante, eritema y calor en los pies y menos frecuentemente en las manos. Se desencadenan por la exposición al calor y ejercicio. Se asocia a la policitemia vera y a la trombocitemia esencial, pudiendo preceder en meses o años a su diagnóstico. El tratamiento consiste en ácido acetil salicílico a dosis de 325-650 mg al día y el de la neoplasia.

II. B. 12.- SÍNDROME DE RAYNAUD Y NECROSIS DIGITAL ACRAL

El fenómeno de Raynaud cuando se presenta en mayores de 50 años se puede asociar a carcinoma de pulmón, ovario, mama, páncreas, riñón, linfoma, leucemia y mieloma. Los pacientes con Raynaud paraneoplásico con más frecuencia son varones y de mayor edad que los no paraneoplásicos (138). Puede preceder a la neoplasia y en un 80% de los pacientes progresa a gangrena digital. En un 30% la afectación es asimétrica. Con frecuencia es refractario a tratamiento vasodilatador y simpatectomía, pero puede regresar

tras el tratamiento de la neoplasia.

Los mecanismos implicados en la isquemia digital son varios: 1) vasoespasma arterial paraneoplásico; 2) oclusión vascular secundario al estado hipercoagulable, y 3) vasculitis necrotizante paraneoplásica.

II.- B. 13.- AMILOIDOSIS

La amiloidosis es una enfermedad poco frecuente producida por el depósito extracelular de fibrillas compuestas por fragmentos de proteínas de bajo peso molecular (5 a 25 Kd).

Los depósitos de amiloide se identifican histológicamente por su aspecto homogéneo en la hematoxilina eosina, una ultraestructura fibrilar en microscopia electrónica y porque se tiñen con rojo Congo, mostrando una característica birrefringencia con la luz polarizada. Se han identificado más de 20 proteínas precursoras que pueden formar depósitos de amiloide. Se distinguen varios tipos de amiloidosis, según la proteína protagonista. Las más frecuentes son la amiloidosis primaria, en la que la proteína amiloide es AL, y la secundaria, formada por la proteína AA. Las fibrillas amiloideas se depositan en los distintos tejidos y órganos como el riñón, la piel y los nervios, alterando la estructura tisular y dando lugar a disfunción orgánica (139).

La amiloidosis puede aparecer como complicación en la evolución de los pacientes con cáncer. La amiloidosis asociada a tumores es de dos tipos: la amiloidosis primaria o AL y la amiloidosis secundaria o AA. En la amiloidosis primaria (AL) las fibrillas son fragmentos de cadenas ligeras monoclonales, con o sin cadenas pesadas, y es la que ocurre en el mieloma múltiple (MM). En la amiloidosis secundaria (AA) las fibrillas están formadas por fragmentos de la proteína amiloide del suero que es un reactante de fase aguda (AA), y es la que aparece en el hipernefroma, la enfermedad de Hodgkin y la leucemia linfática crónica.

La amiloidosis primaria (AL) complica un 10-15% de los pacientes con MM y menos frecuentemente en la macroglobulinemia de Waldenström (MW). Ambas enfermedades se caracterizan por la producción monoclonal de inmunoglobulinas por el clon neoplásico, y son los fragmentos de cadenas ligeras monoclonales los que dan lugar al depósito amiloide. Los mielomas de cadenas ligeras lambda son en los que con

mayor frecuencia ocurre la amiloidosis. En la etiopatogenia de la amiloidosis AL se ha implicado una desregulación génica en las células plasmáticas que conduciría a una disminución del aclaramiento de las proteínas, de su degradación y un aumento de la fibrillogénesis; aunque el mecanismo exacto no se ha aclarado (140).

En este sentido se han descrito cambios cromosómicos en los pacientes con amiloidosis y mieloma, fundamentalmente la delección 13q14.

En la amiloidosis primaria (AL) los depósitos afectan fundamentalmente al riñón (28%), corazón (17%), nervio periférico (17%), túnel del carpo (21%), piel (15%), lengua y médula ósea.

En la amiloidosis secundaria (AA) la proteína depositada son fragmentos de la proteína amiloide A del suero, que es un reactante de fase aguda. La amiloidosis secundaria ha sido descrita asociada a carcinoma renal, enfermedad de Hodgkin y leucemia linfática crónica. Esta proteína AA se deposita en el riñón, vasos cardíacos, el hígado y el bazo. Otros tumores en los que se ha descrito la AA son el carcinoma epidermoide de pulmón, adenocarcinoma gástrico, cáncer de vejiga, ovario, adrenal y leiomiomas uterino.

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis dependen del lugar y cantidad de depósito proteico.

El riñón es el lugar más frecuente donde se depositan tanto AA como AL. La clínica más frecuente es la proteinuria 73%, progresando a síndrome nefrótico un 50%, a insuficiencia renal un 28% o ambos; un 18% requieren diálisis. Las cadenas ligeras eliminadas por la orina se depositan primero en el mesangio del glomérulo y posteriormente se extienden a la membrana basal. La hipercalcemia, deshidratación, infección, antiinflamatorios y contrastes radiológicos pueden contribuir a la insuficiencia renal. Se han descrito varios casos de síndrome nefrótico secundario a amiloidosis AA en pacientes con carcinoma renal, linfoma de Hodgkin y leucemia linfática crónica.

El corazón está afectado con frecuencia en la amiloidosis primaria, y da lugar a insuficiencia cardíaca, arritmias y bloqueos AV con necesidad de implantación de marcapasos. El diagnóstico de amiloidosis cardíaca se debe sospechar ante un ECG con bajo voltaje y bloqueos; y un ecocardiograma característico con engrosamiento del septo ventricular > 12 mm y una disminución de la distensibilidad ventricular. También existe

una distorsión de la relación normal entre masa del ventrículo izquierdo y voltaje izquierdo en ECG. La evolución de la cardiopatía es rápida con insuficiencia cardíaca refractaria falleciendo en 6 meses aproximadamente.

En los pacientes con amiloidosis secundaria la afectación cardíaca ocurre fundamentalmente en los vasos coronarios e intramiocárdicos, manifestándose como angor e infarto agudo de miocardio.

En el nervio periférico da lugar a neuropatía y es más frecuente en la amiloidosis y, por tanto, en relación con MM o MW. La neuropatía amiloidea se caracteriza por ser una neuropatía sensitivo-motora. Clínicamente presentan disestesias en pies y manos, dolores lancinantes y sensación de quemazón, disminución de la sensibilidad térmica en zonas acras y signos de disfunción autonómica como hipotensión postural, diarrea, impotencia y disfunción urinaria. Aparecen úlceras indoloras y articulaciones de Charcot. El tratamiento de la discrasia plasmática puede mejorar las manifestaciones de la amiloidosis, así como el trasplante de médula ósea.

El Síndrome del túnel carpiano se produce por una compresión mecánica del nervio mediano por engrosamiento del ligamento del carpo secundario a depósito amiloide. Es frecuente encontrarlo en los pacientes con amiloidosis AL.

Los depósitos hepáticos y esplénicos son frecuentes en AL y AA pero habitualmente son asintomáticos. De forma excepcional se ha descrito coagulopatía por secuestro de factor X entre las fibrillas.

En la piel se deposita fundamentalmente AL en arterias y venas de pequeño calibre, con la consiguiente fragilidad y ruptura, dando lugar al típico hematoma en antifaz por púrpura en la región periorbital. También es característico el depósito en la lengua con la aparición de macroglosia.

El diagnóstico de la amiloidosis requiere la documentación histológica de la sustancia amiloide en cualquier tejido afecto. El procedimiento inicial de diagnóstico debería ser la aspiración de grasa abdominal, que es positivo en el 75%. La biopsia de médula ósea en los casos de mieloma o linfoma además de diagnosticar el tumor, puede ser positivo para amiloide en el 50% de los pacientes. Si la grasa abdominal y la biopsia de médula ósea han sido negativas, se realizará biopsia rectal o bien de otro órgano afecto.

El pronóstico de la amiloidosis depende de la extensión de la afectación orgánica, siendo peor si existe afectación cardíaca. La supervivencia de los pacientes con

mieloma y amiloidosis tras tratamiento quimioterápico es de 12-18 meses, y es mejor tras el trasplante de médula ósea. El tratamiento de la neoplasia en la amiloidosis AA da lugar a una disminución de la producción de proteína amiloide con la consiguiente mejoría de los síntomas.

II. C.- MANIFESTACIONES REUMÁTICAS DEL CÁNCER POR INFILTRACIÓN LOCORREGIONAL.

Las articulaciones se ven afectadas en pocas ocasiones por neoplasias, ya sean benignas o malignas. Sin embargo, sí es frecuente la aparición de lesiones pseudotumorales como quistes sinoviales, gangliones y cuerpos libres intraarticulares.

Los tumores articulares se pueden clasificar en neoplasias primarias y neoplasias secundarias, que invaden la articulación desde estructuras adyacentes como el hueso o las partes blandas periarticulares, o desde lugares más lejanos, por vía hematógena.

Las neoplasias articulares primarias se suelen originar en la membrana sinovial y la mayoría de ellas tienen un carácter benigno, por ejemplo, los lipomas, hemangiomas, fibromas y cordomas de las vainas tendinosas, sinovitis villonodulares, tenosinovitis nodular y condromatosis sinovial.

Dentro de los tumores malignos primarios ocasionados en la sinovial, destaca el condrosarcoma sinovial y el sarcoma sinovial.

También existe una forma maligna de la sinovitis villonodular pigmentada, generalmente en la rodilla, de comportamiento muy agresivo (50% pacientes fallecen por metástasis) (141).

Los tumores que secundariamente pueden afectar a la articulación son fundamentalmente, los sarcomas óseos, las metástasis de carcinoma y los procesos linfoproliferativos malignos. Es muy raro que afecten a la articulación y cuando esto se produce, el tumor primario está localizado en pulmón, mama o colon y la metástasis aparece sobre todo en la rodilla y se manifiesta por la presencia de derrame articular hemorrágico de repetición.

Los cánceres óseos malignos son tumores que se desarrollan en los tejidos o células del hueso con capacidad para metastatizar. Se encuentran distintos tipos celulares en el hueso, así los tumores pueden derivar de los osteoblastos, de los condrocitos, del

tejido adiposo y fibroso, de las células vasculares, de las hematopoyéticas, o del tejido neural. Cualquiera de ellos se conocerá como sarcoma, para indicar que deriva del tejido mesenquimal; según cuál sea el tejido predominante, se distinguen los osteosarcomas óseos, los condrosarcomas, los liposarcomas o los angiosarcomas (142).

La manifestación más común de estos tumores es la aparición de dolor en el área de la lesión, que puede acompañarse de un derrame simpático o rigidez en la articulación circundante. Las molestias no parecen relacionarse con la actividad y con frecuencia empeoran por la noche.

Estos tumores pueden manifestarse como masas indoloras o fracturas patológicas. Las manifestaciones sistémicas como fatiga, malestar, adelgazamiento, fiebre y sudoración nocturna son raras en estos tumores, salvo en el sarcoma de Ewing (142).

Los tumores óseos primarios malignos son relativamente infrecuentes, especialmente en comparación con otros tipos de cáncer. La mayor incidencia se encuentra en la infancia y la adolescencia, y constituyen el 3.2% de las neoplasias malignas de la infancia que se producen antes de los 15 años de edad. Se ha descrito una incidencia en este grupo de edad de 3/100.000 personas (143). Estos tumores suelen aparecer en áreas de rápido crecimiento, y el foco común principal de los sarcomas óseos es la metáfisis próxima a la placa de crecimiento.

Debe destacarse el rabdomiosarcoma, un tumor maligno del tejido muscular. Es el cuarto tumor sólido más común en los niños y causa más de la mitad de todos los sarcomas de partes blandas infantiles. Raramente se produce en adultos. Puede aparecer en cualquier lugar, y los síntomas suelen tener relación con el lugar afectado. Es frecuente que el rabdomiosarcoma afecte a órbitas, aparato genitourinario, piernas, cabeza y cuello y áreas parameningeas. Suele metastatizar a ganglios linfáticos, pulmones y hueso (143).

El osteosarcoma es el tumor más común y suele producirse en la segunda década de la vida. También puede ser secundario a radioterapia, dispensada para tratar otras neoplasias malignas.

La enfermedad ósea de Paget raramente (menos del 1% de los casos) sufre una transformación maligna. Un dolor intenso en la enfermedad de Paget puede indicar la transformación a un sarcoma osteogénico. Los tumores afectan con mayor frecuencia a fémur, húmero, cráneo y pelvis y pueden producirse fracturas patológicas. La

supervivencia suele ser inferior a 1 año. Puede ser necesario realizar una biopsia para diferenciar la enfermedad maligna de la enfermedad de Paget (144).

Se ha descrito que el condrosarcoma es el segundo tumor más común de los tumores óseos malignos. Éste puede producirse como un tumor primario o una transformación maligna en caso de lesiones benignas, como encondroma u osteocondroma.

El fibrosarcoma es significativamente menos común que los tumores previamente mencionados, ya que representa menos del 4% de los tumores óseos malignos primarios.

Como grupo, los tumores de células redondas incluyen linfomas óseos primarios, sarcoma de Ewing y neuroblastoma metastásico.

El sarcoma de Ewing es un tumor primario óseo relativamente común en la infancia. Los tumores de células gigantes como grupo representan el 4.5% de los tumores óseos. Suelen aparecer en metáfisis o epífisis de los huesos largos, generalmente en la rodilla. La mayoría son benignos, pero un pequeño número son lesiones malignas que suelen derivar de un tumor de células gigantes benigno irradiado previamente (142)

Cuando se identifica una lesión ósea deben considerarse los tumores primarios, aunque la mayoría de lesiones óseas malignas son metastásicas. Las metástasis raramente afectan a músculos, articulaciones o tejido conjuntivo adyacente, suelen afectar más al hueso. Los focos metastásicos más comunes son la columna y la pelvis. Es infrecuente hallar lesiones metastásicas distales al codo y, aunque raras, las metástasis en los pies son más comunes que en la mano (145).

Cuando se identifica una metástasis acra o distal, con frecuencia se asocia con un cáncer de pulmón (146).

Los tumores primarios generalmente asociados con metástasis óseas incluyen cáncer de próstata, tiroides, pulmón, mama y riñón (143). En la población femenina, lo más frecuente son las metástasis de mama y de útero. En la población masculina las de próstata, pulmón y vejiga. Las metástasis óseas en niños y jóvenes se deben, en la mayor parte de los casos, al sarcoma de Ewing, al neuroblastoma y al osteosarcoma. La diseminación hematógena es la vía más frecuente de extensión de los tumores malignos para dar metástasis óseas, si bien, en ocasiones, puede haber extensión linfática y raramente directa.

Aunque, en su mayoría, las metástasis óseas no producen dolor, una de las causas más comunes de dolor neoplásico es la infiltración ósea. El dolor puede ser intenso

y punzante o sordo, suele ser más constante que intermitente, empeora por la noche, al cargar peso y con el movimiento (147).

Antes de identificarse radiológicamente, las lesiones pueden producir molestias reumáticas. La artritis asociada al carcinoma metastásico suele ser monoarticular y afecta más comúnmente a la rodilla. Se han descrito metástasis en cadera, tobillo, muñeca, mano y pie, pero no suelen ser frecuentes. La mayoría de pacientes tienen carcinomas de mama y pulmón (148).

Las metástasis en las extremidades pueden simular gota, osteomielitis, tenosinovitis o acroosteólisis. La afectación articular puede estar relacionada con una implantación sinovial, directa o con la afectación de hueso yuxtaarticular o subcondral (149).

Las manifestaciones clínicas indicativas de metástasis subyacentes son:

- Presencia de síntomas generales.
- Antecedentes de neoplasia maligna.
- Curso clínico prolongado.
- Cultivos negativos, análisis de cristales negativo.
- Fracaso del tratamiento farmacológico.
- Reacumulación rápida de derrame hemorrágico no inflamatorio.
- Signos radiológicos de proceso destructivo.

Los signos radiológicos de los tumores óseos pueden tener importancia cuando se interpreta la duración de la enfermedad y el tipo de cáncer. De hecho, las lesiones pueden ser líticas o blásticas, y los patrones de destrucción con frecuencia reflejan la agresividad de los tumores. Las lesiones bien circunscritas pueden ser más indicativas de un crecimiento más lento, mientras que un patrón apolillado con signos de destrucción cortical significa una tasa de crecimiento más rápida. El patrón infiltrante es indicativo de una tasa de destrucción extremadamente rápida y con frecuencia se asocia con una masa extraósea de partes blandas (142).

La mayor parte de las metástasis son osteolíticas, si bien es frecuente que sean mixtas. En el carcinoma de próstata se observan siempre metástasis osteoblásticas, así como en otros tumores más raros (carcinoma de pulmón de células pequeñas, linfoma de

Hodgkin). Se suelen observar características mixtas en el carcinoma de mama y en los tumores gastrointestinales.

La tomografía computarizada y la resonancia magnética, junto con la radiografía simple son fundamentales en su diagnóstico, que se confirmará con biopsia y/o exéresis. La gammagrafía ósea se utilizará para el despistaje de enfermedad metastásica en otras localizaciones corporales, al igual que el PET-TC, que descartará fundamentalmente enfermedad visceral asociada.

II. D. MANIFESTACIONES OSTEOMUSCULARES ASOCIADAS A LOS TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS

II. D. 1.- REUMATISMO POST-QUIMIOTERAPIA

El reumatismo postquimioterapia es una entidad reconocida hace no muchos años y por tanto, todavía pobremente definida. Se trata de una artropatía no inflamatoria, migratoria y por lo general autolimitada, de menos de 1 año de evolución.

Los síntomas a menudo se desarrollan varias semanas o meses después de finalizada la quimioterapia e incluyen mialgias graves y rigidez matutina, artralgias e hinchazón periarticular. Típicamente, se afectan las manos, tobillos y rodillas.

Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide son negativos. No hay erosiones en la radiografía simple.

Los síntomas se tratan con AINEs. Si el paciente no mejora, debe de descartarse una recaída tumoral u otras patologías reumáticas inflamatorias (150).

Aunque la patogénesis subyacente de este proceso es desconocida, los mecanismos propuestos incluyen a la menopausia prematura inducida por la quimioterapia o a la reconstitución del sistema inmune que se produce al finalizar el tratamiento (151-153).

Los más frecuentes citostáticos asociados a este síndrome son la ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, tamoxifeno, metotrexato y cisplatino (154).

Se ha descrito fundamentalmente en pacientes con cáncer de mama, pero también de ovario y en linfomas no Hodgkin (150).

II. D. 2.- INHIBIDORES DE AROMATASA Y TERAPIA ANTIANDROGÉNICA

Los inhibidores de aromatasa se utilizan cada vez más en el cáncer de mama que expresa receptores hormonales, en mujeres menopáusicas, tanto en el contexto adyuvante como metastásico.

Aproximadamente, un 47% de las pacientes en tratamiento con inhibidores de la aromatasa presentan dolor articular en manos, carpos y rodillas, con rigidez matinal a los 2-3 meses de iniciar este, en algunas ocasiones muy incapacitante y también con osteoartrosis en manos. En un estudio, se documentó que hasta un 5% de las enfermas presentaban dolor severo (155), con un marcado deterioro de la calidad de vida, siendo preciso retirar el tratamiento.

Otros estudios (156) han mostrado una tendencia al incremento de los cambios artrósicos en las manos, con repercusión funcional.

Aunque la etiología y el curso evolutivo del cuadro se desconocen, es probable que estén relacionados con la deprivación estrogénica. Los marcadores de inflamación suelen ser negativos.

Se recomienda el uso de analgésicos de primer y segundo escalón, AINEs, tratamientos tópicos y medidas conservadoras físicas para su tratamiento. No obstante, esto no suele ser suficiente. La discontinuación de la terapia o el cambio a tamoxifeno es una alternativa en pacientes con sintomatología rebelde. Al suspender el fármaco, el cuadro remite en unas semanas.

Los inhibidores de la aromatasa de tercera generación (anastrozol, letrozol y exemestano) pueden producir una reducción en la densidad mineral ósea (DMO) y un incremento del riesgo de fracturas comparadas con el uso de tamoxifeno. Se recomienda la realización de densitometría ósea anual e inicio de tratamiento para la osteoporosis si la DMO es menor de -2.5 (157, 158)

En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama, se ha descrito que hasta un 63% desarrollan hipogonadismo durante la quimioterapia adyuvante. Con el fallo ovárico, la densidad mineral ósea decrece ya desde los primeros seis meses (159).

Igualmente los fármacos antiandrógenos utilizados en el cáncer de próstata pueden inducir osteoporosis (157) No existe por el momento ninguna terapia indicada para prevenirlo.

II. D. 3.- MISCELÁNEA

La utilización de bleomicina, vincristina, vinblastina y cisplatino se ha asociado a Síndrome de Raynaud. Los mecanismos patogénicos propuestos incluyen el daño vascular directo que llevaría a la disfunción endotelial o la neurotoxicidad causada por una vasoconstricción simpática arterial aberrante. La bleomicina se ha relacionado con el desarrollo de cuadros esclerodermiformes (160, 161).

Se ha descrito la aparición de manifestaciones osteomusculares, entre el 0.5-5%, en pacientes tratados con bacilos atenuados de Calmette-Guerin (BCG) intravesical para el cáncer superficial de vejiga.

Suele tratarse de una oligoartritis que afecta a rodillas y tobillos, que se presenta a las 2-4 semanas del tratamiento y puede asociarse a otras manifestaciones asociadas a artritis reactiva como sintomatología genitourinaria, sacroileitis, dactilitis o afectación ocular. Los síntomas suelen desaparecer al suspender el tratamiento en el plazo de 6 meses. Los tratamientos habituales, con respuesta variable, son AINEs, corticoides, isoniacida, rifampicina e hidroxiclороquina.

Igualmente, se han descrito casos crónicos en pacientes HLA-B27 positivos y la asociación con tuberculosis axial con la utilización de BCG (162-164).

El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos de forma conjunta con quimioterapia se ha relacionado con la aparición de una artritis aguda simétrica, que aparece horas o días después de su administración, y en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea pueden desarrollar enfermedad injerto contra huésped que simula un cuadro esclerodermiforme (165, 166).

Por último, la utilización de interferón α y γ se ha asociado con el desarrollo de cuadros autoinmunes semejantes al lupus, que suelen mejorar, tanto biológica como clínicamente, y remitir al cesar el tratamiento (167). También puede producirse una reactivación de una hepatitis C preexistente, con artritis asociada y poliartralgias simétricas que recuerdan a una artritis reumatoide (168).

La interleucina-2 (IL-2) puede llevar al desarrollo de EA y artropatía psoriásica. También se han descrito casos de AR, artritis reactiva o miopatía inflamatoria (167, 169). Los cuadros suelen mejorar o remitir cuando se suspende el tratamiento.

II. D.- TRATAMIENTOS DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS Y DESARROLLO DE CÁNCER

Además de los mecanismos patogénicos que sugieren una susceptibilidad de los pacientes a la aparición de cáncer (alteración de la vigilancia y destrucción de células cancerosas, posible asociación de infección y proliferación no controlada de linfocitos por oncogenes), las terapias utilizadas en el tratamiento reumatológico se han descrito como potenciales carcinógenos.

Analizar el riesgo de cáncer en las enfermedades reumáticas es complejo; la aparición con cáncer en el enfermo reumático es frecuente, al igual que en la población general, por ejemplo, a partir de los 50 años (edad media de presentación de la AR), el 20% de personas aproximadamente, tendrán un cáncer a lo largo de su vida (170).

El metotrexato (MTX) es un antagonista de la dihidrofolato reductasa, que cuando está presente inhibe la síntesis de ADN y la proliferación de los linfocitos B y T. En 1997, Bolonia et al. (171) analizaron la posible relación de una mayor incidencia de tumores y tratamiento con MTX en pacientes con artritis reumatoide. El estudio incluyó a 426 pacientes tratados con MTX, en los cuales se detectaron ocho casos de neoplasia. En el grupo control, con 420 pacientes no tratados con MTX, hubo 6 casos de neoplasia. Los autores concluyeron que no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Sin embargo, Wolfe y Michaud en 2004 (172) y Franklin et al. (173) han encontrado una mayor incidencia de tumores malignos, particularmente linfomas y tumores cutáneos no melanoma, en pacientes con AR tratados con inmunosupresores. Aunque no es posible diferenciar la causa, generalmente se asocia con una intensa actividad inflamatoria linfocítica o con el uso de inmunosupresores para controlar la enfermedad activa grave.

La azatioprina es un antimetabolito inmunosupresor que actúa inhibiendo la biosíntesis de adenina y guanina interfiriendo con la multiplicación celular. El riesgo de oncogénesis se describe como un factor limitante para su uso a gran escala. El riesgo oncogénico está relacionado con la inactivación de los mecanismos de inmunovigilancia, combinado con cambios inmunes existentes en pacientes con enfermedades autoinmunes. El riesgo principal está asociado con enfermedades linfoproliferativas y atipias premalignas en el cuello uterino (174, 175).

Los agentes alquilantes tienen como objetivo primario el ciclo celular; interrumpen pasos clave para la proliferación celular y, por consiguiente, conducen a la muerte de las células en replicación (174).

Según Almeida et al. (175) los agentes alquilantes se asocian con las cadenas del ADN, inhibiendo su replicación y por lo tanto, destruyendo las células en reposo o en división celular activa. Por consiguiente, la citotoxicidad se produce por reactividad cruzada con la otra cadena de ADN.

El agente alquilante más empleado en reumatología es la ciclofosfamida. Silva et al. (176) observaron que el tratamiento con agentes alquilantes puede inducir neoplasias hematológicas, incluyendo leucemias agudas. En pacientes con LES, Oggenovski et al. (177) describieron una mayor incidencia de las neoplasias intraepiteliales cervicales en pacientes bajo tratamiento con ciclofosfamida.

En este contexto, cuando las enfermedades reumáticas sistémicas son refractarias a los fármacos modificadores de la enfermedad o el control con ellos es insuficiente, se emplean las terapias biológicas, tales como los antagonistas del factor de necrosis tumoral- α , antagonistas de interleucina 6 (IL-6) y anti-CD 20 (marcador de superficie de los linfocitos B), así como un modulador de la coestimulación de linfocitos T.

En España existen cinco tipos de agentes anti-TNF- α : etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab, empleados en la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artropatía psoriásica. Por otro lado, como antagonista de IL-6 se dispone de tocilizumab y, como anti-CD20, de rituximab. El inhibidor de la coestimulación de linfocitos T aprobado es abatacept.

Una extensa revisión acerca del riesgo de malignidad asociado al uso de terapias biológicas para el tratamiento de las enfermedades reumáticas sistémicas, publicada en 2017 (170), concluyó tras analizar toda la literatura médica existente hasta el momento que quince años después de su entrada en el mercado, el riesgo de cáncer con anti-TNFs (particularmente infliximab, adalimumab y etanercept) ha sido ampliamente estudiado y los datos son tranquilizadores.

A pesar de la preocupación surgida en 2006 con la publicación del metaanálisis de los ensayos clínicos de adalimumab e infliximab en pacientes con AR, que describía un riesgo incrementado de cáncer, en particular linfomas (178), los metaanálisis más recientes de ensayos clínicos no revelaron un mayor riesgo general de cáncer (179-184).

Sin embargo, el seguimiento de estos ensayos clínicos es corto y los pacientes fueron seleccionados. Los estudios observacionales no encontraron un mayor riesgo tampoco, pero hay un sesgo de selección en ellos, porque los pacientes que están más en riesgo de cáncer (cáncer previo, lesiones premalignas) no fueron tratados con anti-TNFs.

Por lo tanto, en estos estudios, el riesgo de cáncer esperable podría estar disminuido (185) tal y como se describe en dos estudios asiáticos (186, 187).

Es probable que el tratamiento con anti-TNFs se asocie con un incremento del riesgo de cáncer cutáneo no melanoma (188, 189); pero esto no es diferente al riesgo que presentan los pacientes tratados con metotrexato o con otros inmunosupresores (190).

En este contexto, nuevos estudios observacionales en pacientes con cáncer previo serán importantes.

En esta revisión se concluye que, incluso el riesgo de linfoma en estos enfermos, no está claro que se incremente (181, 191)

En cuanto a otros productos biológicos, los datos de rituximab son tranquilizadores incluso en pacientes con neoplasias malignas recientes (192), siendo el tratamiento de elección en estos sujetos.

Hasta ahora, no hay ninguna evidencia definitiva concluyente de ensayos clínicos o metaanálisis de que el riesgo de cáncer se incremente con otros productos biológicos (193-195). Tan solo un estudio con tocilizumab que, en el primer análisis no mostró un incremento global del riesgo de cáncer, en un análisis ulterior con datos actualizados, sí pareció encontrarse un riesgo elevado de malignidad comparado con controles de la base de datos programa SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) del NCI (*National Cancer Institute*): SIR=1.36, IC 95% 1.01-1.80 y del GLOBOCAN: SIR=1.81, IC 95% 1.44-2.23. En cuanto a datos de registros, una comparación de enfermos con AR del registro estadounidense CORRONA tratados con metotrexato frente a otros tratados con diversos biológicos, no mostró un incremento del riesgo de cáncer para abatacept o rituximab, pero sí con metotrexato comparado con anti-TNF (HR 0.29, IC 95% 0.05-0.65), a favor del anti-TNF. Sin embargo, el riesgo de cáncer cutáneo no melanoma estaba incrementado en los pacientes que recibieron abatacept (HR 15.3, IC 95% 2.05-114). El análisis del registro RABBIT no reveló mayor riesgo de cáncer en los enfermos tratados con terapia biológica diferente de los anti-TNF, si bien los datos son escasos.

Un nuevo grupo de fármacos, los inhibidores de las Janus Kinasas, han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la artritis reumatoide. El riesgo de malignidad en pacientes con artritis reumatoide tratados con tofacitinib, fármaco aprobado en EEUU y Suiza, pero no comercializado en nuestro país, es similar al descrito para otros DMARDs y terapias biológicas. El riesgo de cáncer con tofacitinib en los pacientes con artritis reumatoide no era dosis-dependiente excepto en el cáncer cutáneo no melanoma, en los estudios de larga duración, con la dosis de 10mg/día. Se puede afirmar base a los ensayos clínicos y sus estudios de extensión, que la razón de malignidad en pacientes con artritis reumatoide tratados con tofacitinib, no se incrementa a lo largo del tiempo, siendo similar a la esperada en los controles con artritis reumatoide que no recibieron este fármaco (196).

III.- OBJETIVOS

III. - OBJETIVOS:

1. Describir de un modo integral las manifestaciones reumáticas del paciente oncológico en todos sus contextos.
2. Establecer correlaciones, si las hubiera, entre los determinados diagnósticos atendiendo a su frecuencia y asociación.
3. Determinar si las manifestaciones reumáticas relacionadas con el uso de tratamientos oncológicos son fármaco y/o dosis-dependientes.

IV.- MATERIAL Y MÉTODOS

IV.- MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio prospectivo observacional y descriptivo de 1000 pacientes consecutivos atendidos, en régimen ambulatorio, en el Servicio de Oncología del Hospital El Bierzo (Ponferrada). Todos los pacientes fueron atendidos por el mismo facultativo desde el inicio del estudio, el 1 de Enero de 2015.

Se incluyeron todos los pacientes de edad adulta con diagnóstico anatomopatológico de neoplasia maligna de órgano sólido.

Se definió edad adulta, a efectos de atención médica por el Servicio de Oncología Médica, el haber cumplido los 14 años de edad.

Se diseñó específicamente para el estudio una ficha de recogida de datos con variables demográficas, clínicas y relacionadas con el tratamiento, reumatológico y oncológico, que se reproduce íntegramente (Anexo I).

Se recogieron datos, mediante la anamnesis dirigida, en la primera consulta dentro del periodo de estudio, las siguientes variables demográficas: edad actual y al diagnóstico (variables numéricas), sexo (variable cualitativa dicotómica: masculino/femenino), hábito tabáquico y enólico. Estas dos últimas variables, cualitativas nominales, se categorizaron en 3 grupos: nunca fumador/bebedor, exfumador/exbebedor y fumador/bebedor en la actualidad, respectivamente. Se definió como exfumador/exbebedor al sujeto cuyo hábito hubiese cesado al menos 10 años antes del proceso oncológico.

La estadificación de los procesos oncológicos se realizó siguiendo la 7ª edición de la clasificación de la *American Joint Committee on Cancer*. Las variables de estadio actual y estadio al diagnóstico, cualitativas nominales politómicas, se categorizaron como sigue: enfermedad localizada, enfermedad localmente avanzada resecable e irresecable y enfermedad metastásica. Dentro de la categoría de enfermedad localizada se incluyeron los estadios I y II; los estadios III y IV por afectación ganglionar locorregional fueron categorizados como enfermedad localmente avanzada (resecable o irresecable desde el punto de vista quirúrgico) y los estadios IV con enfermedad metastásica a distancia se

categorizaron como enfermedad metastásica, independientemente del número de metástasis o la localización de éstas.

Se establecieron variables cualitativas nominales politómicas para categorizar los distintos diagnósticos oncológicos y reumáticos, como puede verse en la ficha de recogida de datos. Para las variables relacionadas con el tratamiento reumático y oncológico, la respuesta a ellos, y el curso evolutivo de la enfermedad reumática y el cáncer se establecieron variables dicotómicas, con dos categorías: sí/no.

La duración del tratamiento oncológico y reumático, así como el número de ciclos recibidos de la línea de tratamiento oncológico más duradera son variables cuantificas continuas, que se categorizaron en 5 grupos: 1-3 ciclos, 3-6 ciclos, 6-9 ciclos, 9-12 ciclos y más de 12 ciclos.

El número de líneas de tratamiento oncológico en el contexto de enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica es también una variable cuantitativa continúa, que fue categorizada en 4 grupos: 1 línea, 2 líneas, 3 líneas y más de 3 líneas.

Se consideró que existía relación causal y/o temporal entre el evento reumático y el oncológico, si éste se desarrollaba después del diagnóstico de cáncer, simultáneamente o en los dos años previos, siempre que a criterio médico pudiera establecerse una relación entre ambos y no se tratase de dos entidades médicas diferentes y no relacionables.

Se revisó la historia clínica antigua de todos los pacientes a estudio y, como método de control, a través del programa informático del centro, se obtuvieron datos cruzados de aquellos pacientes en los que constaba valoración en Reumatología en los dos años previos a la cita de Oncología.

En la primera visita a Oncología se realizó una historia clínica completa por aparatos y sistemas, rellenándose la ficha de recogida de datos del estudio con variables clínicas reumatológicas, oncológicas y demográficas diversas. En cada visita sucesiva, se recogieron datos actualizados de las variables a estudio.

Los casos de difícil valoración o diagnóstico dudoso, fueron remitidos al especialista en Reumatología del centro. Los pacientes con diagnóstico doble,

reumatológico y oncológico, fueron seguidos por ambos especialistas para evitar pérdidas de seguimiento.

El periodo de seguimiento del paciente fue el requerido por la práctica clínica: hasta el fallecimiento en caso de tumor persistente o hasta los diez años, en los casos de pacientes libres de enfermedad.

Se utilizaron los criterios diagnósticos o los criterios de clasificación más actuales disponibles para los diversos procesos reumáticos según las guías de práctica clínica de la especialidad.

Se realizó un estudio descriptivo de las variables incluídas en el estudio, calculándose la media, mediana y desviación típica de las cuantitativas y la distribución de frecuencias de las cualitativas. Los datos correspondientes a las variables cuantitativas se categorizaron en grupos y las cualitativas, se presentaron en porcentajes y se analizaron con el test Chi-Cuadrado de Pearson.

La asociación entre los distintos síntomas reumatológicos y cada tipo de cáncer se calculó mediante modelos de regresión logística y sus resultados se expresaron como “*odds ratio*” con un intervalo de confianza del 95%. Además, se realizó un modelo de regresión logística politómica para calcular la asociación entre los distintos tipos de cáncer estudiados con las variables seleccionadas. En todos los casos se estableció un nivel de significación estadístico en $p < 0.05$.

Para el análisis estadístico se empleó el programa estadístico Stata 12 (Stata Corp v.12).

V.- RESULTADOS

V. A.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se reclutaron 1000 pacientes oncológicos, con edades comprendidas entre los 15 y los 108 años, de los cuales 565 enfermos (56.5%) eran varones y 435 (43.5%) eran mujeres.

La edad media en el momento de inclusión en el estudio fue de 70.44 años, con una desviación típica de 12.93 años. En este momento, un 25% de los pacientes (p75) era mayor de 79 años. Al momento del diagnóstico oncológico, un 25% (p25) de los sujetos presentaban menos de 58 años, siendo la edad media 66.28 años, con una desviación típica de 13.94 años.

Un 48.2% de los individuos reclutados (482 personas) nunca habían sido fumadoras y un 73.1% (731 personas) nunca habían consumido alcohol. Por el contrario, 258 personas (25.83%) eran fumadoras activas cuando se les diagnosticó el cáncer y 105 individuos (10.5%) tenían un hábito enólico activo. Un 25.9 % (259 pacientes) y 16.4% (164 pacientes), respectivamente, habían cesado en el consumo de tabaco y alcohol al menos 10 años antes del diagnóstico oncológico.

Al diagnóstico, 418 enfermos (41.8%) presentaban ya enfermedad metastásica mientras que 264 (26.4%) fueron diagnosticados de tumores localizados. De los 318 (31.8%) que presentaban enfermedad localmente avanzada, 253 (25.3%) fueron resecables quirúrgicamente y 65 (6.5%) no lo fueron.

En el momento de finalización de este estudio, 398 personas permanecían libres de enfermedad (39%). De ellas, se detectaron 5 personas que, estando libres de enfermedad tumoral, fallecieron por otras causas y 3 sujetos que, también en remisión, se trasladaron a otra comunidad, por lo que se perdió su seguimiento. Las 5 muertes no debidas a progresión tumoral se atribuyeron a un infarto agudo de miocardio, un aneurisma disecante de aorta abdominal, dos reagudizaciones de enfermedad obstructiva crónica y una muerte por causas naturales en el domicilio de la paciente. Por lo tanto, 390 sujetos estaban vivos, sin evidencia de enfermedad oncológica, y con seguimiento completo.

De las 602 personas restantes, 429 (42.9%) continúan vivas pero con evidencia de

enfermedad oncológica activa y 174 (17.4%) han fallecido. De ese 42.9% de pacientes con recaída o persistencia tumoral, 5 enfermos (0.5%) tienen enfermedad localmente avanzada resecable, 23 (2.3%) localmente avanzada irresecable y 574 (57.4%) padecen enfermedad diseminada o metastásica.

De los 1000 casos de cáncer estudiados, 985 (98.5%) fueron considerados tumores esporádicos y 15 casos (1.5%) formaban parte de un síndrome de cáncer hereditario. De ellos, 5 casos formaban parte de familias con síndrome de Lynch o cáncer colorrectal familiar no polipósico y 4 enfermas padecían síndromes de cáncer mama-ovario (3 mama, 1 ovario; 3 mutaciones en BRCA1 y 1 en el BRCA2). Se encontraron 3 personas con cáncer gástrico difuso familiar, con mutaciones en el gen de la cadherina. Un enfermo padecía un cáncer de tiroides en el contexto de una neoplasia endocrina múltiple tipo II; otro un tumor neuroendocrino siendo miembro de una familia con mutación en el gen de BRCA1 y un tercer sujeto, presentaba un hipernefoma asociado a paraganglioma hereditario.

En el siguiente diagrama de barras se indica la distribución de pacientes atendiendo al tipo tumoral (Figura 1).

Los tumores más frecuentes entre la población estudiada fueron el cáncer colorrectal (23.5%, 235 pacientes), cáncer de vejiga (18.3%, 183 pacientes) y cáncer de mama (15.5, 155 pacientes), seguidos del cáncer de pulmón (10.8%, 108 pacientes) y el de próstata (5%, 50 pacientes).

Entre las mujeres, el más común fue el de mama (15.1%, 151 pacientes), seguido del de colon (11.5%, 115 pacientes), pulmón (3.2%, 32 pacientes) y vejiga (2.6%, 26 pacientes).

Los tumores de vejiga (15.7%, 157 pacientes), colon (120 pacientes, 12%), pulmón (7.6%, 76 pacientes) y próstata (5%, 50 pacientes) fueron, por ese orden, los más frecuentemente hallados entre los varones de la población estudiada.

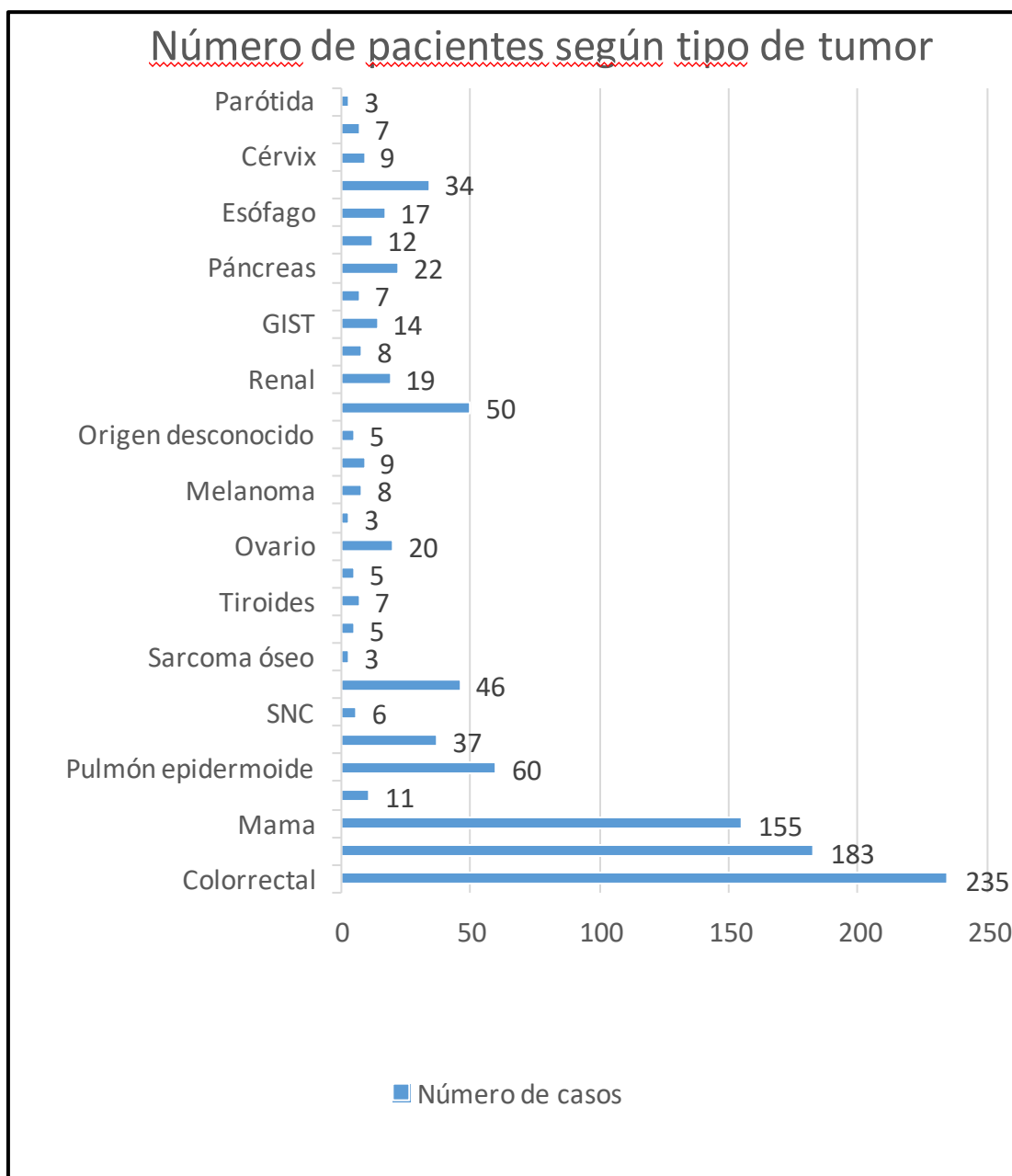


Figura 1 . Distribución de pacientes atendiendo al diagnóstico oncológico.

De entre los 1000 enfermos estudiados, 79 sujetos (7.9%) presentaron algún diagnóstico de proceso reumatológico previo (2 años) al oncológico y 42 pacientes lo presentaron posteriormente (4.2%).

De entre los pacientes con manifestaciones reumáticas y cáncer, 27 de ellos (2.7%) se clasificaron como portadores de un síndrome paraneoplásico, 11 (1.1%) sufrían manifestaciones musculo-esqueléticas locales por invasión directa del tumor primario o sus

metástasis y 33 enfermos (3.3%) presentaron síntomas del aparato locomotor atribuibles al tratamiento. Ningún paciente con enfermedad reumatológica sufrió efectos secundarios sobre el sistema músculo-esquelético por el tratamiento que se les administró para la enfermedad reumatológica sistémica que padecían.

Los pacientes con un diagnóstico reumatológico se clasificaron en 6 grandes síndromes: miopatía, artropatía, conectivopatía, vasculitis, manifestación cutánea de enfermedad sistémica y osteopatía hipertrófica. Las frecuencias de cada uno los diagnósticos se muestran en el siguiente gráfico (Figura 2)..

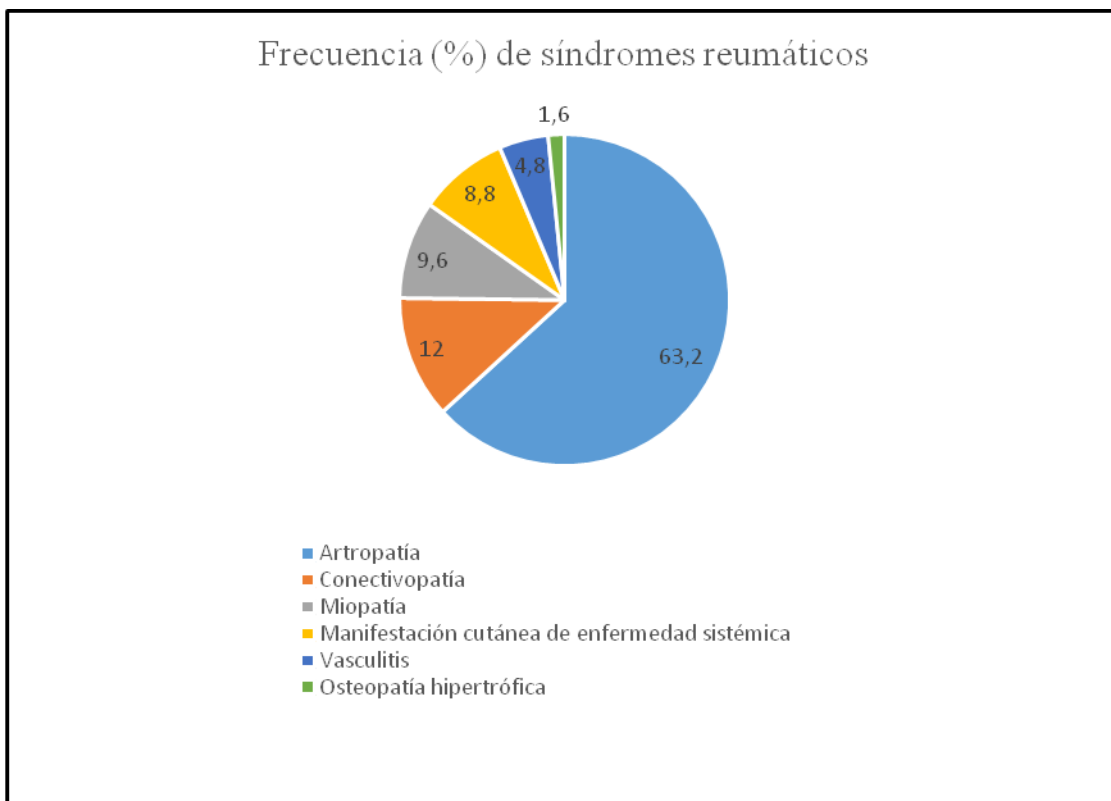


Figura 2. Distribución de pacientes atendiendo a los síndromes reumáticos.

Dentro de cada uno de los síndromes reumáticos arriba descritos, se registró el diagnóstico de cada enfermo. Se muestra en el gráfico de barras adjunto (Figura 3) la frecuencia de cada uno de ellos.

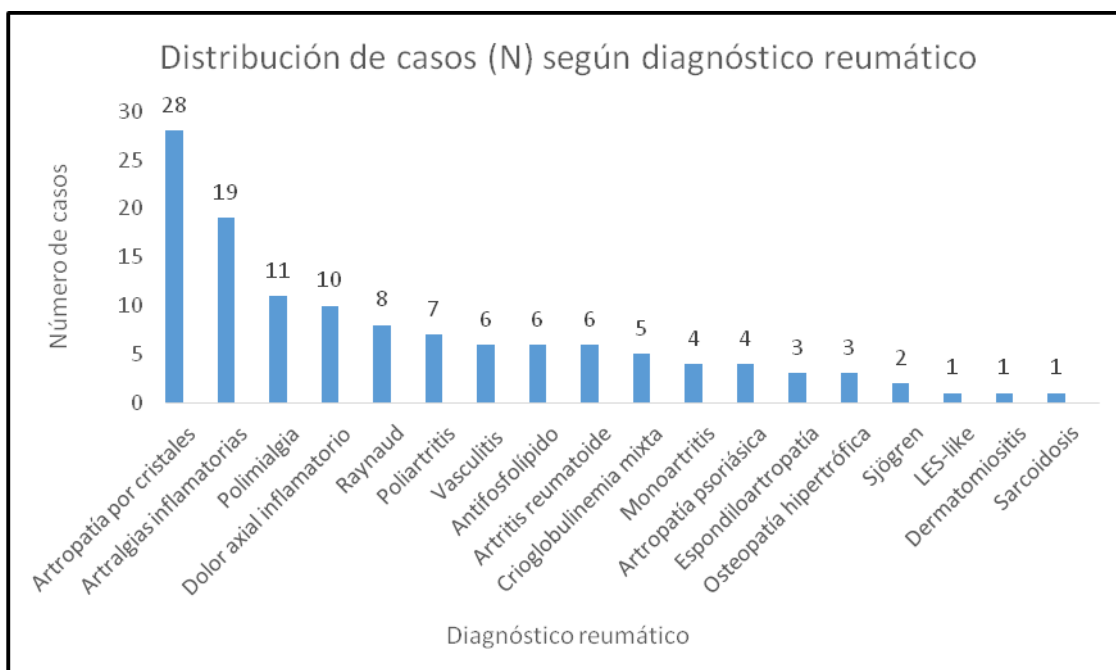


Figura 3. Distribución de pacientes atendiendo a los diagnósticos reumatológicos

En el momento de ser diagnosticados del proceso reumático, 91 pacientes (72,8%) no presentaban evidencia de enfermedad oncológica y 34 enfermos (27, 2%) sí.

Un 34.43% (42 pacientes) estaban recibiendo tratamiento oncológico de cualquier índole cuando fueron diagnosticados del evento reumático. Por el contrario, 80 enfermos (65.57%) no recibían en ese momento tratamiento activo frente al cáncer.

La enfermedad oncológica en 28 pacientes (35,9%) se encontraban en respuesta completa al tratamiento, 9 (11.54%) en respuesta parcial y 2 (2.56%) mantenían estable la enfermedad como mejor respuesta. De los tres enfermos con pérdida de seguimiento, se desconocía el estado de la enfermedad oncológica al diagnóstico reumático.

Hasta en 91 casos (72.8%) la enfermedad oncológica no estaba en respuesta al tratamiento último recibido, estuviese o no recibiendo una nueva línea en el momento del diagnóstico reumatológico.

De los pacientes que se encontraban bajo tratamiento para el cáncer cuando se les detectó el proceso reumático, 23 (47.92%) habían recibido entre 3-6 ciclos, 10 (20.83%) pacientes llevaban entre 6-9 ciclos y 5 pacientes (10.42%), 9-12 ciclos. A un 14.58% (7 pacientes) se les había administrado menos de 3 ciclos de tratamiento y a un 8.35% (4 pacientes), más de 12 ciclos.

De los 42 enfermos que recibían tratamiento oncológico al diagnóstico del proceso reumático: 21 enfermos (48.84%) eran tratados con hormonoterapia, 11 (25.58%) lo eran con quimioterapia, 7 (16.28%) con un inhibidor tirosina-quinasa, 2 (4.66%) con hormonoterapia y bifosfonatos y 1 paciente (2.33%), con un inhibidor de la vía mTOR.

A lo largo de la evolución de la enfermedad en el periodo de seguimiento del estudio, 607 pacientes llegaron a tener enfermedad oncológica localmente avanzada irreseccable o metastásica. En este contexto, 249 enfermos (41.02%) recibieron una línea de tratamiento, 179 personas (29.49%) 2 líneas de tratamiento, 104 (17.13%) pacientes recibieron hasta 3 líneas de tratamiento y, en 75 casos (12.36%) fue necesario administrar más de 3 líneas de tratamiento.

De los 1000 pacientes reclutados, 654 casos (65.40%) no precisaron terapias adyuvantes mientras que 346 enfermos (34.6%) sí lo precisaron. Por el contrario, el tratamiento con intención neoadyuvante se dispensó tan solo a 130 enfermos (13%) de los 1000 estudiados. En el siguiente gráfico, se presenta la distribución de tratamientos que recibió la población estudiada. (Figura 4)

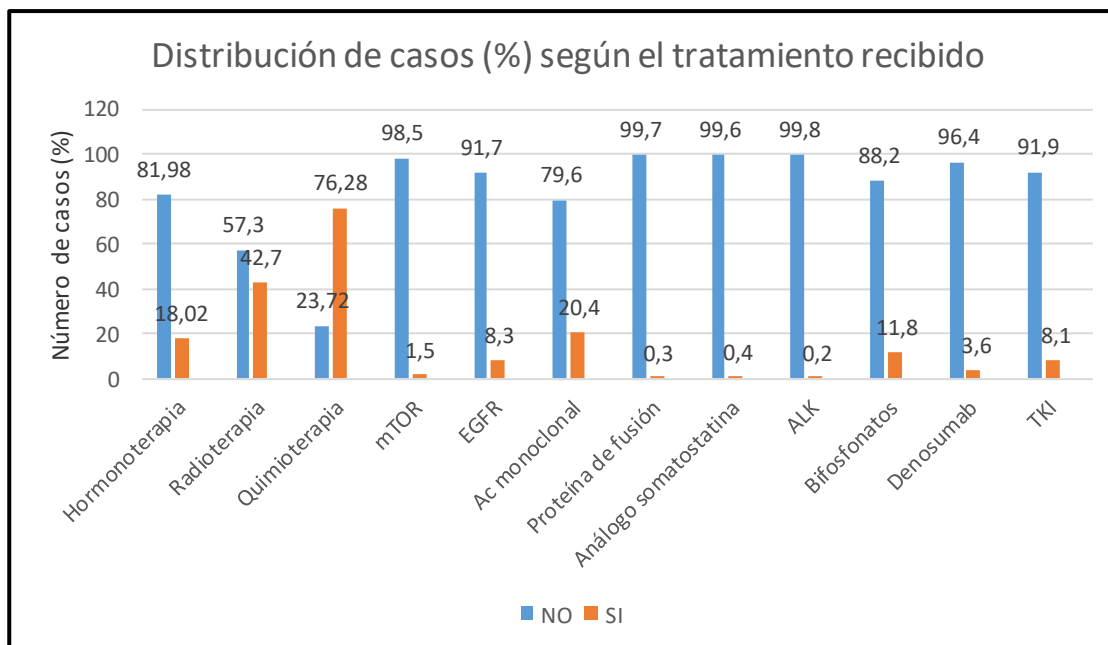


Figura 4. Distribución de pacientes atendiendo a los tratamientos oncológicos recibidos.

De entre los pacientes tratados con radioterapia, 170 de ellos (42.61%) la recibieron con intención adyuvante y 133 (33.33%) con carácter paliativo; de los restantes,

84 casos (21.05%) fueron radiados en el contexto de enfermedad localmente avanzada, resecable o no, con intención radical o curativa y 12 enfermos (3.01%), la recibieron con intención neoadyuvante.

Los tipos de hormonoterapia recibidos con mayor frecuencia en el presente estudio fueron los del grupo de los inhibidores de aromatasas, para el cáncer de mama, seguidos de tamoxifeno y el bloqueo androgénico completo (análogo LHRH + antiandrógeno) para el cáncer de próstata, seguido del acetato de abiraterona. En el gráfico adjunto se representa la distribución de frecuencias (%) de los distintos tipos de hormonoterapia entre los 180 pacientes que recibieron tratamiento hormonal (Figura 5)

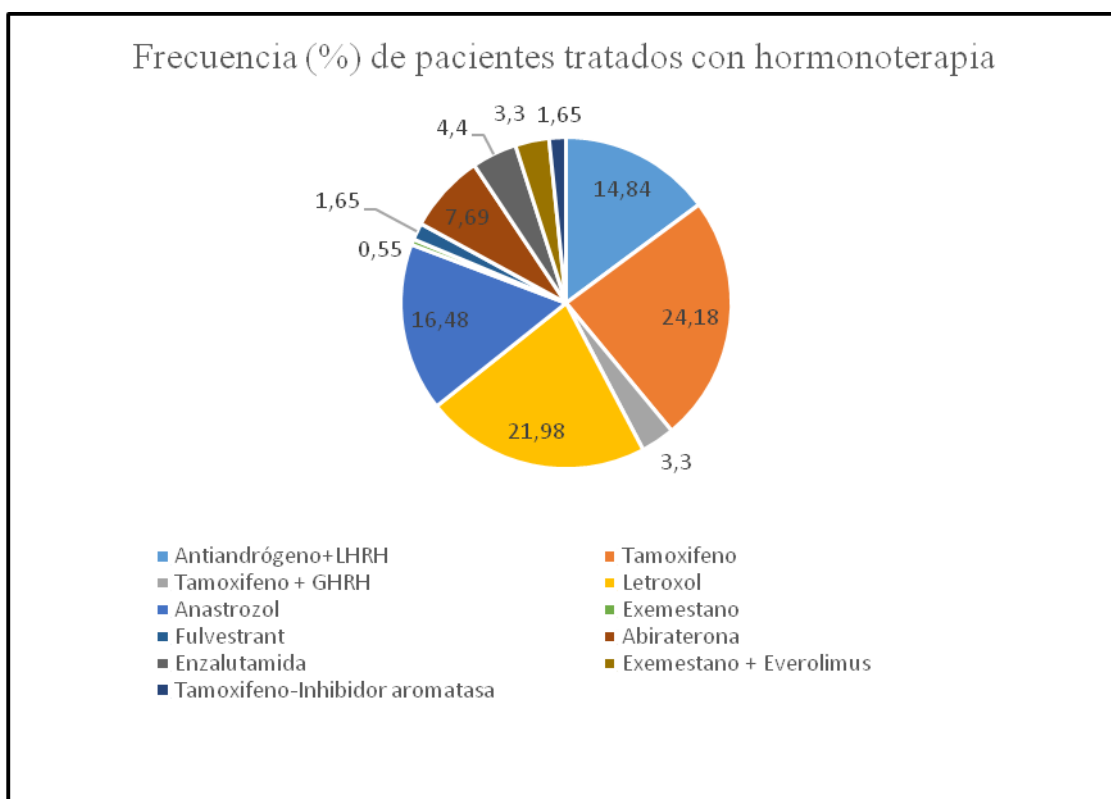


Figura 5. Distribución de pacientes atendiendo al tipo de hormonoterapia recibida.

Los 281 pacientes que recibieron tratamiento oncológico no hormonal ni quimioterápico, sino de otros subgrupos farmacológicos, se distribuyeron como se muestra en el siguiente gráfico (Figura 6).

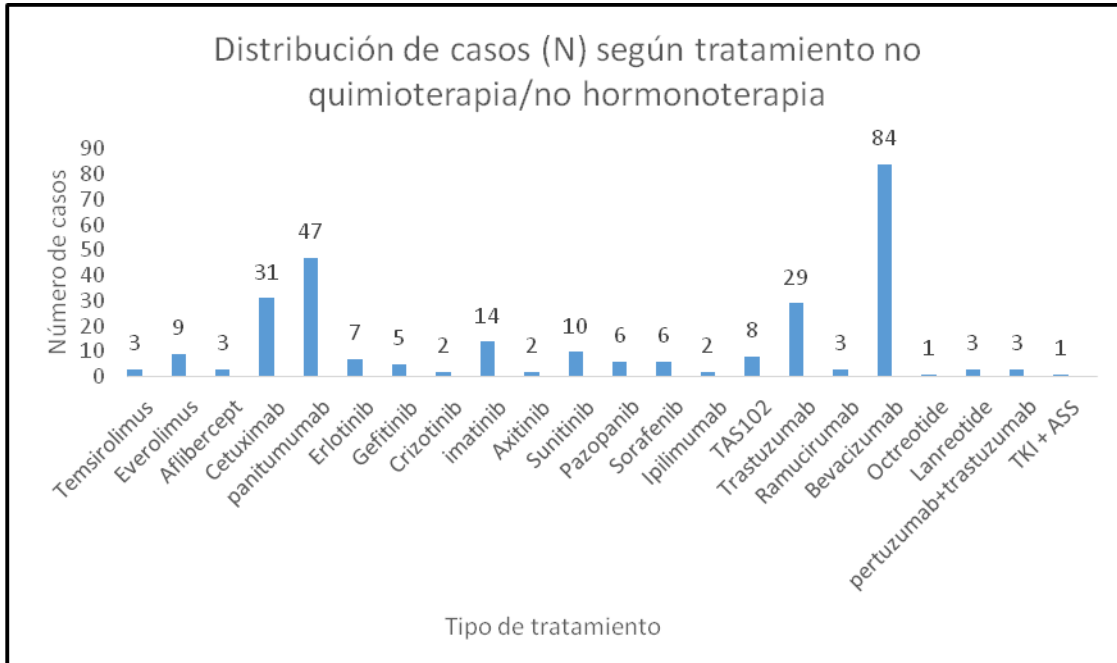


Figura 6. Distribución de pacientes atendiendo al tratamiento no quimioterapia/no hormonoterapia recibido.

De los 1000 pacientes reclutados, 779 recibieron tratamiento con quimioterapia; los fármacos más empleados fueron las sales de platino (36.46%, 284 casos), seguidamente los del grupo de los antimetabolitos pirimidínicos (31.84%, 248 casos) y en tercer lugar, los taxanos (11.3%, 88 casos). En 299 casos (38.43%), los pacientes fueron tratados con monoterapias. De los esquemas de combinación o poliquimioterapia (61,57%, 701 pacientes), el esquema con oxaliplatino y 5-fluorouracilo ó capecitabina, fue el más empleado, pues se administró a 169 enfermos (21.72%).

Los dos siguientes gráficos ilustran respectivamente la distribución de casos (%) atendiendo al tipo de citostático recibido y al esquema empleado (Figura 7 y 8).

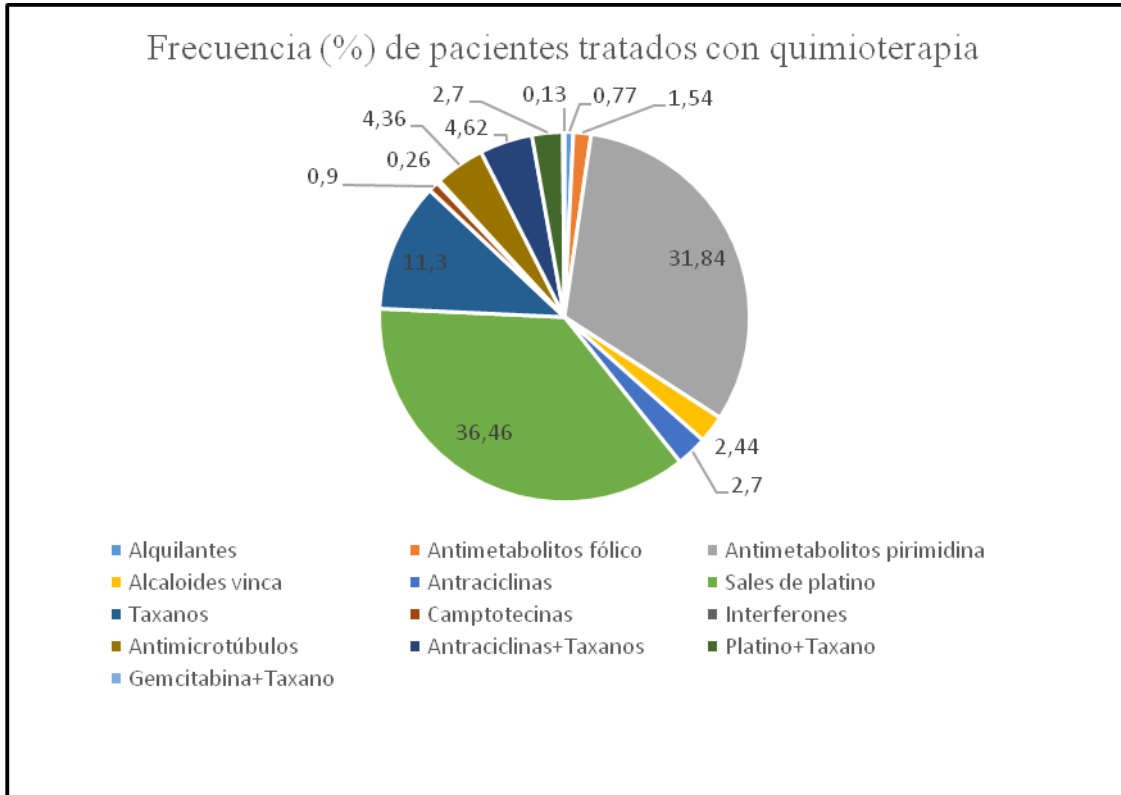


Figura 7 . Distribución de pacientes atendiendo al tipo de citostático recibido.

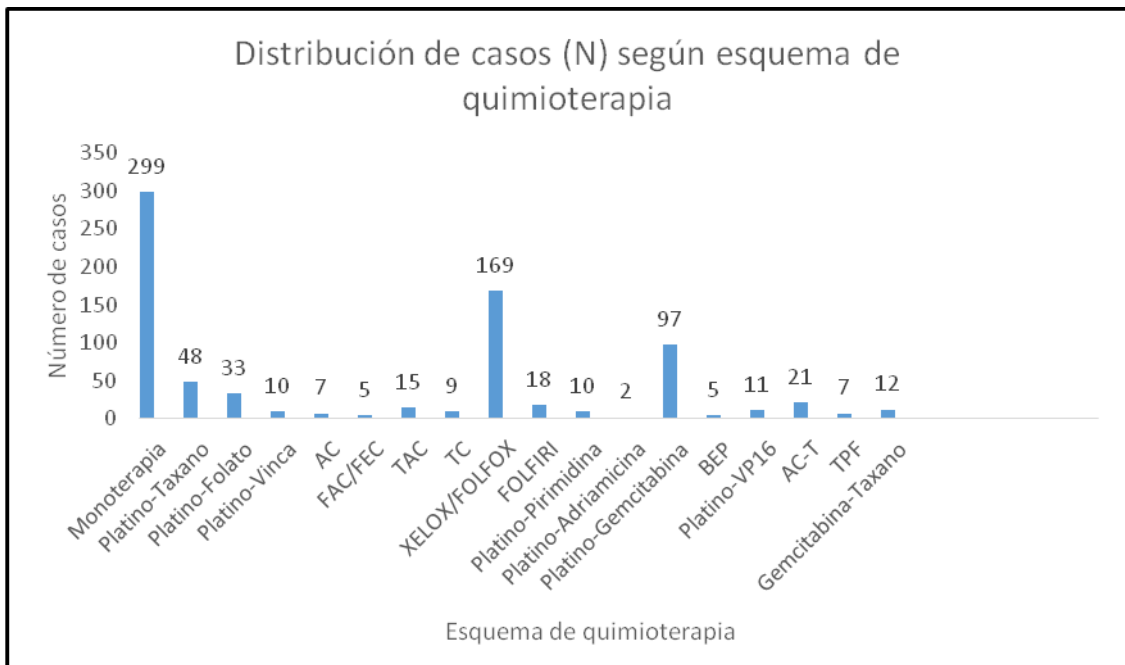


Figura 8. Distribución de pacientes atendiendo al esquema de quimioterapia recibido.

Entre los 1000 enfermos oncológicos reclutados, 72 individuos (7.2%)

precisaron algún tipo de tratamiento reumático a lo largo del estudio.

La duración del tratamiento fue de 1-3 meses en 29 enfermos (40,28%), de 3-6 meses en 11 casos (15,28%), de 6-9 meses en 8 pacientes (11,11%) y de 9-12 meses en 10 sujetos (13,89%). Hasta un 19,44% (14 pacientes), precisaron tratamiento durante más de 12 meses.

El diagnóstico de cáncer sucedió antes del tratamiento reumático en un 40,54% de casos (30 pacientes), después de éste en un 20,27% (15 pacientes) y en los 29 pacientes restantes (39,19%), sucedió durante el mismo.

Los fármacos más empleados en el tratamiento de las dolencias reumáticas fueron los corticoides, que se emplearon en el 75% de los casos (54 pacientes), seguidos de metotrexato, que se utilizó en 7 enfermos (9,72%). A continuación, los anti-TNF, que se emplearon en un 5,56% de casos (4 pacientes), los antipalúdicos, usados en 3 pacientes (4,17%), la ciclofosfamida que se empleó en 2 pacientes también (2,78%) y por último, rituximab y leflunomida, se emplearon en un enfermo cada uno (1,39%).

En un 62,2% de casos (51 enfermos) la enfermedad reumática siguió un curso evolutivo parejo al del cáncer.

V.B.– FACTORES RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO REUMÁTOLÓGICO PREVIO AL ONCOLÓGICO

La edad media en el momento de inclusión en el estudio del grupo de 921 pacientes, de los 1000 estudiados, que no presentaban un diagnóstico reumatológico previo al oncológico fue de 70.15 años (ET=0.43 años) y en los 79 enfermos que sí lo presentaban, fue de 73.88 años (ET=1.21 años). La diferencia entre las edades medias fue de 3.73 años (ET=1.51 años), a favor del grupo con diagnóstico reumatológico previo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (t-Student = -2.46; p= 0.01).

De igual modo, se apreció una diferencia estadísticamente significativa (t-Student = -2.5, p=0.01) entre la edad media al diagnóstico del grupo de 921 pacientes sin diagnóstico reumatológico previo al cáncer y la de los 79 casos que sí lo presentaban. La edad media de los pacientes que no presentaban un diagnóstico reumatológico previo al oncológico fue de 65.96 años (ET=0.46 años) y la de los 79 casos con enfermedad reumática conocida al momento del diagnóstico de cancer, de 70.05 años (ET=1.27 años). La diferencia entre las edades medias fue de 4.08 años (ET=1.63 años), a favor del grupo con diagnóstico reumático.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de tabaco de los pacientes con diagnóstico reumatológico previo al cáncer con respecto a los que no lo presentaban (chi-cuadrado de Pearson, p=0.43; test exacto de Fisher, p=0.31) ni tampoco en el hábito enólico (chi-cuadrado de Pearson, p=0.63; test exacto de Fisher, p=0.61).

La proporción de hombres y mujeres en el grupo de los pacientes con diagnóstico reumatológico previo al cáncer no fue diferente de un modo estadísticamente significativo a la proporción encontrada el grupo de pacientes sin diagnóstico reumatológico previo (chi-cuadrado de Pearson, p=0.29; test exacto de Fisher, p=0.34).

Atendiendo al estadio de la enfermedad oncológica al diagnóstico, se apreciaron diferencias significativas estadísticamente en las proporciones encontradas entre los sujetos sin diagnóstico reumatológico previo al cáncer y aquellos que sí lo presentaban (chi-

cuadrado de Pearson, $p=0.02$; test exacto de Fisher, $p=0.01$). En el siguiente gráfico se muestran (Figura 9).

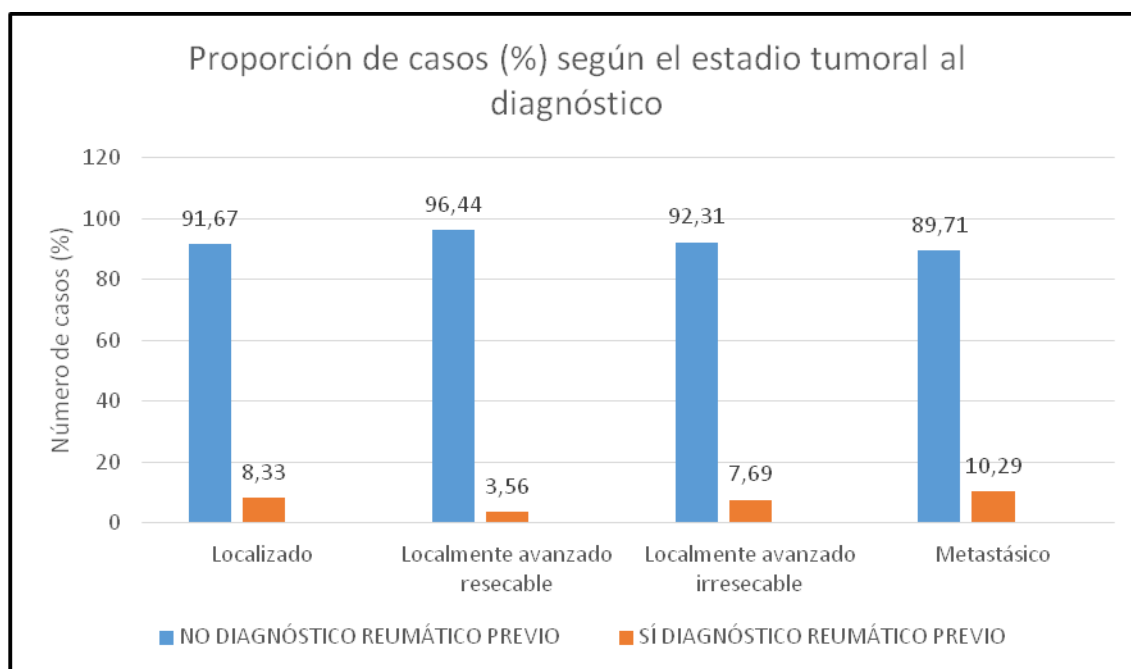


Figura 9. Distribución de pacientes en ambos grupos, atendiendo al estadio de la enfermedad oncológica al diagnóstico.

En cuanto al estadio de la enfermedad oncológica en el momento de inclusión en el estudio, también se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en las proporción de cada estadio tumoral al comparar los datos encontrados entre los pacientes sin diagnóstico reumatológico previo al cáncer y aquellos que sí lo presentaban (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.007$; test exacto de Fisher, $p=0.006$). En el siguiente gráfico se señalan las diferencias (Figura 10).

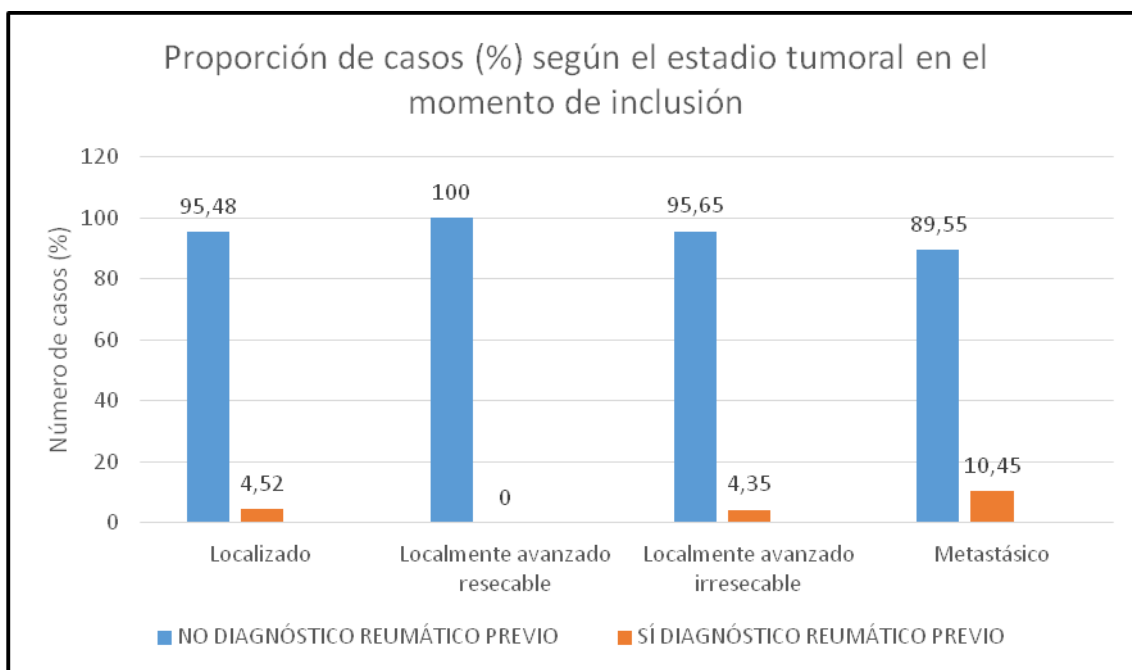


Figura 10. Distribución de pacientes en ambos grupos, atendiendo al estadio de la enfermedad oncológica en el momento de inclusión en el estudio.

De modo congruente con lo anterior, la proporción de sujetos vivos sin enfermedad oncológica activa, vivos con presencia de cáncer activo y fallecidos, respectivamente, fue diferente entre los sujetos que no presentaban un diagnóstico reumatológico previo al cáncer y los que sí lo presentaban (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.004$; test exacto de Fisher, $p=0.002$). En el siguiente gráfico se señalan las diferencias (Figura 11).

Los 15 enfermos que presentaban un síndrome de cáncer hereditario no se distribuyeron de modo diferente en función de la existencia o no de un diagnóstico reumatológico previo al cáncer (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.5$; test exacto de Fisher, $p=0.65$).

De entre los 79 pacientes con diagnóstico reumatológico previo al cáncer, 27 (34.17%) de los cuadros clínicos fueron atribuibles a etiología paraneoplásica, mientras que 52 (65.8%) de las patologías reumáticas presentadas, no eran paraneoplásicas.

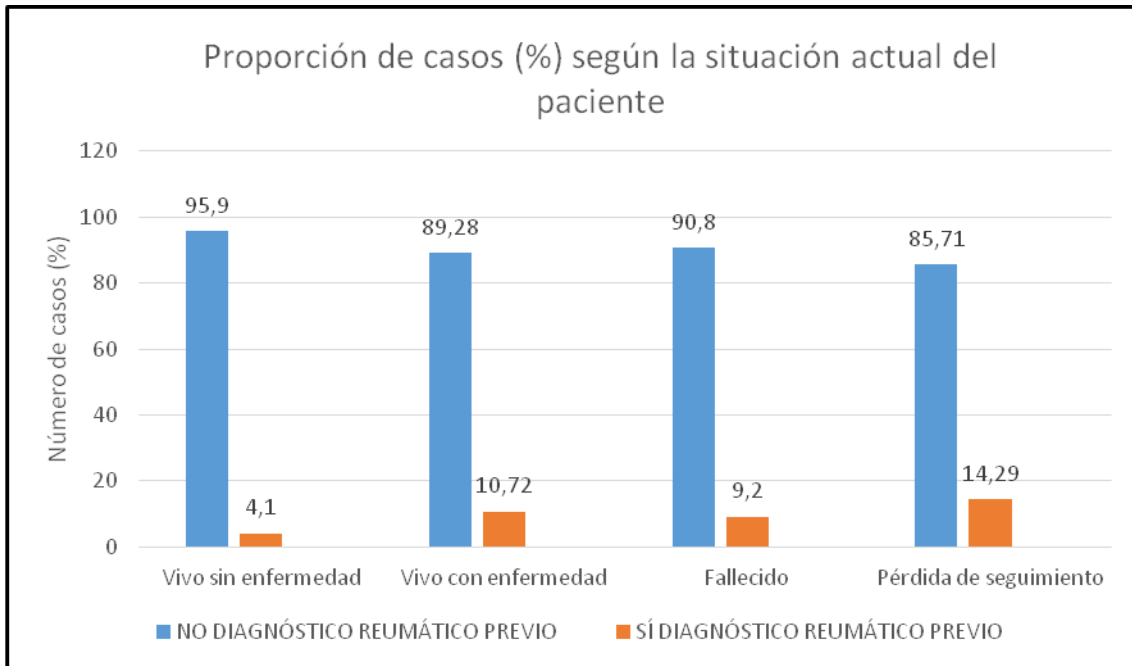


Figura 11. Distribución de los pacientes en función de su situación actual.

Cuando se comparó la proporción de enfermos que habían presentado manifestaciones reumáticas como consecuencia del tratamiento oncológico, las diferencias halladas no fueron estadísticamente significativas entre aquellos que presentaban una patología reumática previa al cáncer y los que no lo presentaban (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.08$; test exacto de Fisher, $p=0.06$), aunque sí una tendencia hacia la significación estadística. Entre los 79 enfermos con diagnóstico reumatológico previo al cáncer, ninguno presentó manifestaciones musculo-esqueléticas atribuibles al tratamiento oncológico; por el contrario, de los 921 enfermos que no tenían un diagnóstico reumatológico previo al cáncer, 33 (3.6%) presentaron manifestaciones del aparato locomotor relacionadas con o atribuibles al tratamiento oncológico.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de líneas de tratamiento recibidas en el contexto de enfermedad oncológica localmente avanzada irresecable o metastásica en ambos subgrupos (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.18$; test exacto de Fisher, $p=0.17$) ni tampoco en la proporción de enfermos que habían recibido o no quimioterapia adyuvante (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.41$; test exacto de Fisher, $p=0.46$).

Atendiendo al número de ciclos recibidos de la línea de tratamiento más duradera, sí se apreciaron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico en la proporción de pacientes que había en ambos grupos (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.01$; test exacto de Fisher, $p=0.01$), si bien no las hubo en el número de líneas totales recibidas, como acaba de reseñarse en el párrafo previo. Se muestran los datos en el gráfico adjunto (Figura 12).

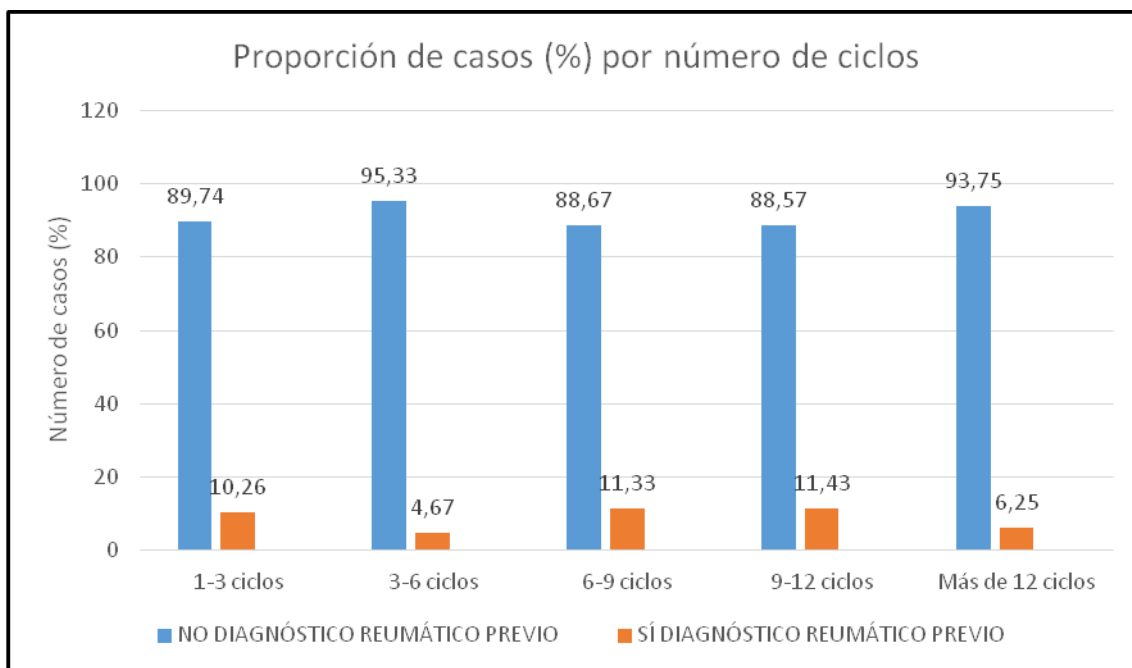


Figura 12. Distribución de pacientes en ambos grupos, según el número de ciclos recibidos de la línea más duradera.

Igualmente, la proporción de pacientes que recibieron radioterapia u hormonoterapia dentro del grupo de los individuos con diagnóstico reumatológico previo al cáncer no fue diferente de un modo estadísticamente significativo a la proporción que presentaba el grupo de pacientes sin diagnóstico reumatológico previo (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.81$; test exacto de Fisher, $p=0.76$ para la radioterapia y chi-cuadrado de Pearson, $p=0.17$; test exacto de Fisher, $p=0.19$ para la hormonoterapia). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los que recibieron quimioterapia (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.08$, test exacto de Fisher, $p=0.09$).

Por el contrario, sí se apreciaron diferencias estadísticamente al comparar la proporción de pacientes que había recibido tratamiento con intención

neoadyuvante en ambos subgrupos (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.001$). Entre los 79 enfermos con diagnóstico reumatológico previo al cáncer, tan solo 1 (1.26%) había recibido tratamiento neoadyuvante mientras que entre los 921 enfermos sin diagnóstico reumático previo, 129 (14%) pacientes sí recibieron neoadyuvancia.

Atendiendo al tipo de tratamiento recibido, no hubo diferentes proporciones en ambos grupos en los tratados con un fármaco inhibidor del receptor de crecimiento epidérmico (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.85$, test exacto de Fisher, $p=0.83$). Tampoco, en aquellos que recibieron tratamiento con anticuerpos monoclonales (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.81$, test exacto de Fisher, $p=0.59$), inhibidores de ALK (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.67$, test exacto de Fisher, $p=0.84$), proteínas de fusión (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.61$, test exacto de Fisher, $p=0.78$), bifosfonatos (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.09$, test exacto de Fisher, $p=0.1$), denosumab (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.95$, test exacto de Fisher, $p=0.77$) o análogos de somatostatina (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.55$, test exacto de Fisher, $p=0.72$).

Sí se apreciaron diferencias en ambos grupos en las proporción de enfermos que recibió inhibidores de tirosina-quinasa (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.001$, test exacto de Fisher, $p=0.001$) o inhibidores de la vía mTor (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.007$, test exacto de Fisher, $p=0.02$). Dichas diferencias alcanzaron la significación estadística. Se resumen las diferencias encontradas en el siguiente gráfico (Figura 13).

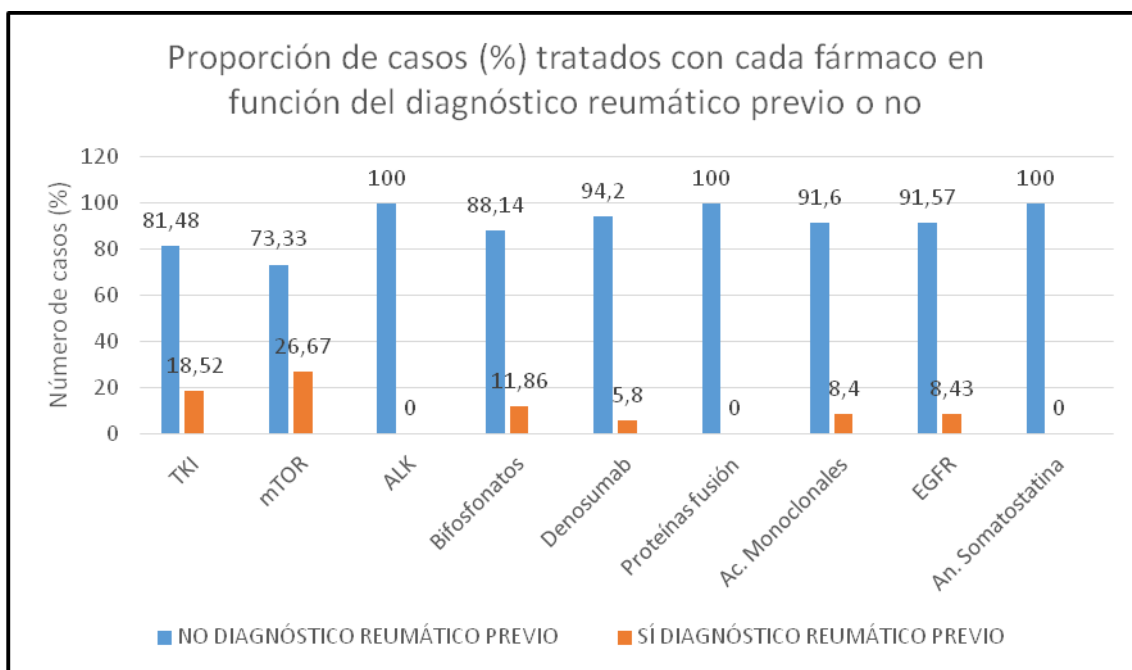


Figura 13. Distribución de pacientes en ambos grupos, atendiendo al tipo de tratamiento oncológico recibido.

En el análisis de regresión logística para las variables continuas objeto de estudio, se encontró que cuanto mayor fuese la edad actual (OR 1.02; IC 95% 1.005–1.044, $p=0.014$) y la edad al diagnóstico de cáncer (OR 1.02; IC 95% 1.005–1.041, $p=0.012$) mayor era la probabilidad de tener una enfermedad reumatológica previa con respecto a no presentarla.

En el presente estudio, ni el sexo femenino (OR 1.3; IC 95% 0,6–1.27, $p=0.29$) ni el hábito enólico (OR 1.20; IC 95% 0.69–2.02, $p=0.46$) o tabáquico (OR 1.40; IC 95% 0.85–2.31, $p=0.15$) mostraron ser factores de riesgo para padecer una enfermedad reumatológica previa al diagnóstico oncológico.

En el análisis de regresión logística para la variables categóricas estudiadas en el presente trabajo se detectó que los sujetos que padecían una enfermedad reumatológica previa presentaban mayor riesgo recibir tratamiento neoadyuvante que los que no la presentaban, de un modo estadísticamente significativo (OR 0.078; OR $1/0.078 = 12.8$, IC 95% 0.001–0.46, $p=0.0012$).

Se detectó así mismo, un incremento de riesgo de padecer enfermedad reumatológica previa al diagnóstico oncológico en función de la situación actual del

paciente y del estadio actual, a favor de los pacientes que habían fallecido con respecto a los que permanecían vivos y entre aquellos cuyo tumor se encontrase en la actualidad en estadio metastásico con respecto a los que presentaban enfermedad localizada. En el primer caso, el OR fue de 2.69, IC 95% 1.50-5.06; $p=0.0004$ y en el segundo caso, el OR fue de 3.38, IC 95% 1.36-4.34; $p=0.0013$.

Este dato concuerda con lo reseñado en el epígrafe anterior, ya que los síndromes paraneoplásicos que conformaban el grueso de los diagnósticos reumatológicos previos, se producen generalmente en pacientes con tumores avanzados de inicio. No se detectó que el estadio al diagnóstico fuese un factor de riesgo para la presencia de enfermedad reumatológica, no obstante.

En lo referente a los tratamientos recibidos, se detectó que los pacientes con enfermedad reumatológica previa al diagnóstico oncológico recibieron tratamiento con inhibidores de tirosina-quinasa (OR 3.03; IC 95% 1.51-5.74; $p=0.002$) y con inhibidores de la vía mTOR (OR 4.3; IC 95% 0.99-15.26; $p=0.0068$) con mayor frecuencia que los que no la presentaban.

V. 3.- FACTORES RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO REUMATOLÓGICO POSTERIOR AL ONCOLÓGICO.

La edad media en el momento de inclusión en el estudio del grupo de 879 pacientes, de los 1000 estudiados, que no presentaban un diagnóstico reumatológico posterior al oncológico fue de 70.34 años (ET=0.43 años) y en los 42 enfermos que sí lo presentaban, fue de 66.14 años (ET=2.21 años). La diferencia entre las edades medias fue de 4.20 años (ET=2.06 años), a favor del grupo sin diagnóstico reumatológico, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (t-Student = 2.03; $p=0.041$).

De igual modo, se apreció una diferencia estadísticamente significativa (t-Student = -2.68, $p=0.007$) entre la edad media al diagnóstico del grupo de 879 pacientes sin diagnóstico reumatológico posterior al cáncer y la de los 42 casos que sí lo presentaban. La edad media de los pacientes sin diagnóstico reumatológico posterior al cáncer fue de 66.23

años (ET=0.47 años) y la de los 42 que fueron diagnosticados de procedos reumatológico posterior al cancer de 60.26 años (ET=2.31 años). La diferencia entre las edades medias fue de 5.97 años (ET=2.22 años), a favor del grupo sin diagnóstico reumatológico.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de alcohol de los pacientes con diagnóstico reumatológico posterior al cáncer con respecto a los que no lo presentaban (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.003$; test exacto de Fisher, $p=0.001$) y también en cuanto al hábito tabáquico (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.000$; test exacto de Fisher, $p=0.000$). (Figura 14).

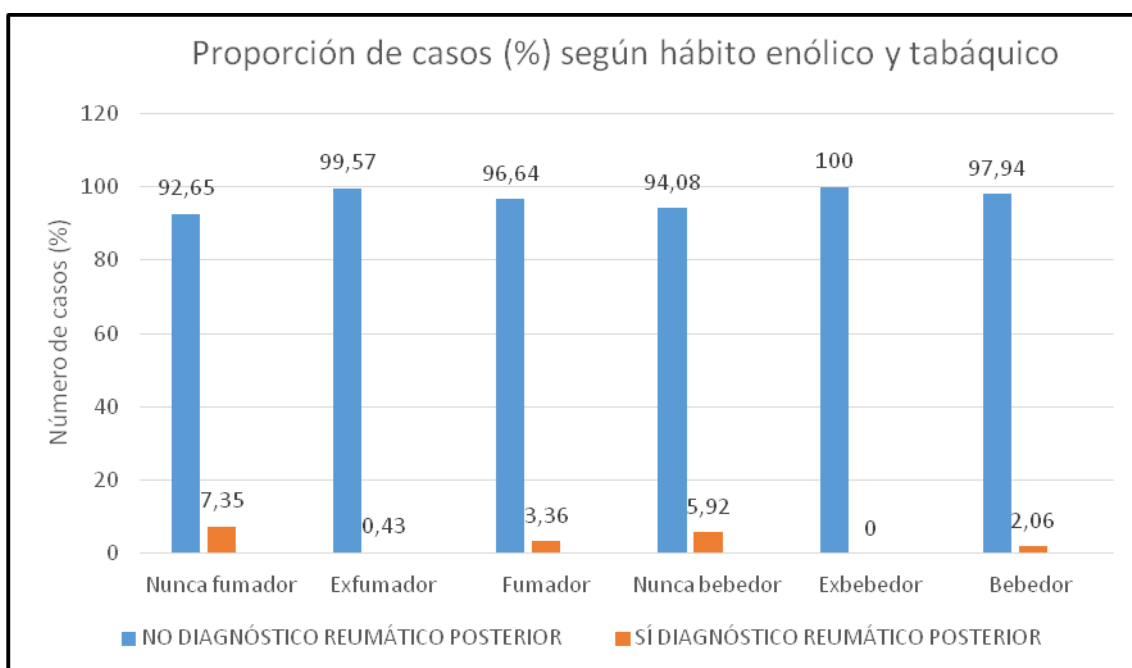


Figura 14. Distribución de pacientes en ambos grupos, atendiendo al consumo de alcohol y tabaco.

La proporción de hombres y mujeres en el grupo de los pacientes con diagnóstico reumatológico posterior al cáncer fue diferente de un modo estadísticamente significativo a la proporción que presentaba el grupo de pacientes sin diagnóstico reumatológico (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.000$; test exacto de Fisher, $p=0.000$). (Figura 15).

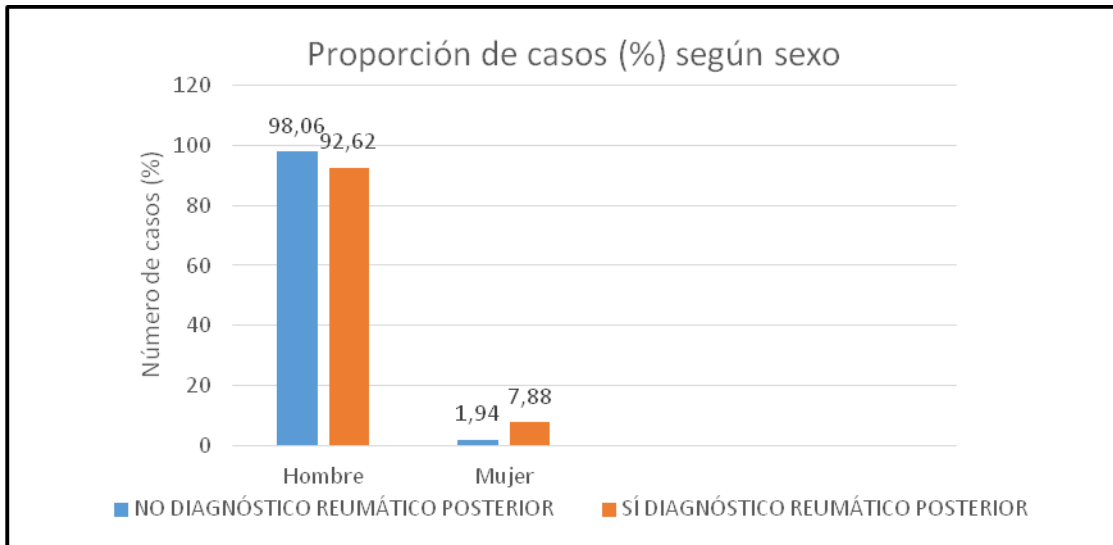


Figura 15. Distribución de pacientes en ambos grupos en función del sexo.

Atendiendo al estadio de la enfermedad oncológica al diagnóstico, se apreciaron diferencias significativas estadísticamente en las proporciones encontradas entre los pacientes sin diagnóstico reumatológico posterior al cáncer y aquellos que sí lo presentaban (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.000$; test exacto de Fisher, $p=0.000$). En el siguiente gráfico se muestran (Figura 16).

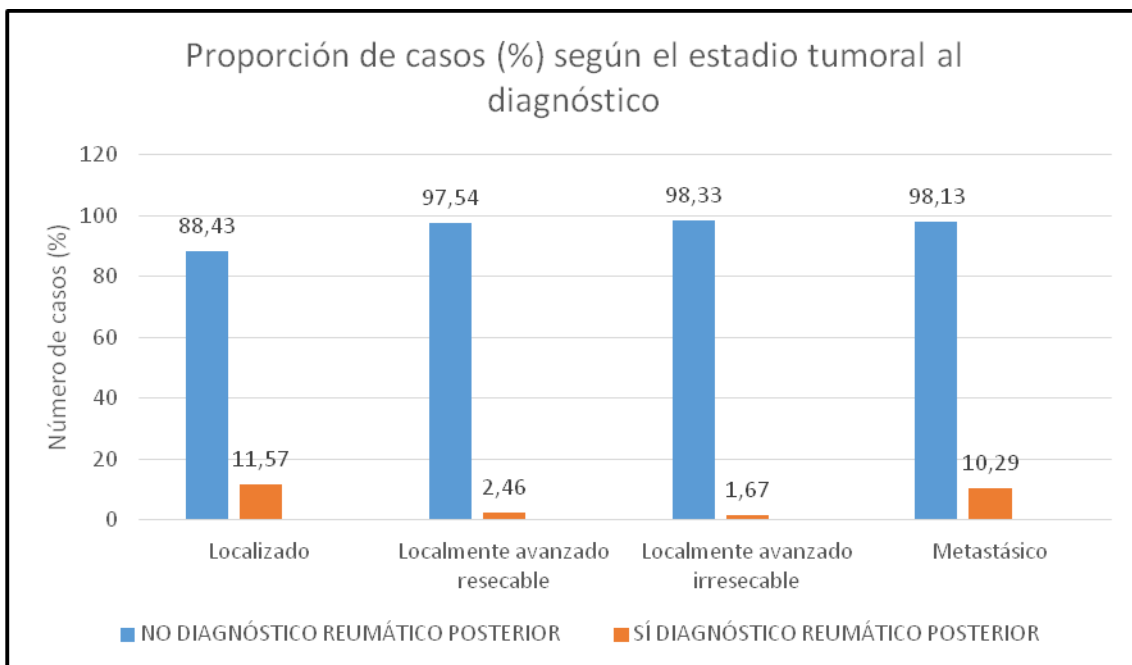


Figura 16. Distribución de pacientes en ambos grupos, atendiendo al estadio de la enfermedad oncológica al diagnóstico.

En cuanto al estadio de la enfermedad oncológica en el momento de inclusión en el estudio, también se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de cada estadio tumoral al comparar los datos encontrados entre los pacientes sin diagnóstico reumatológico posterior al cáncer y aquellos que sí lo presentaban (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.007$; test exacto de Fisher, $p=0.006$). En el siguiente gráfico se señalan las diferencias (Figura 17).

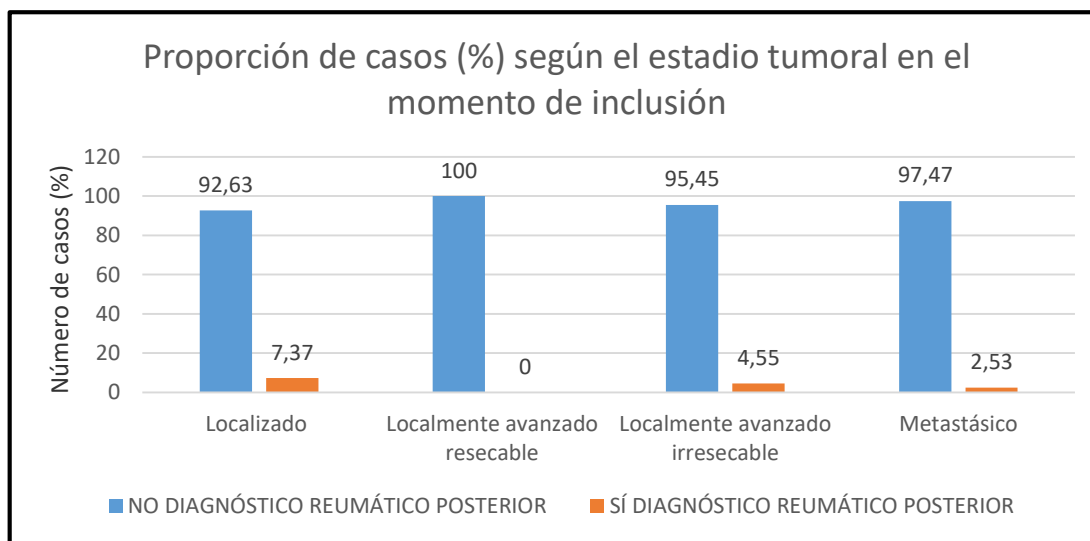


Figura 17. Distribución de pacientes en ambos grupos, atendiendo al estadio de la enfermedad oncológica en el momento de inclusión en el estudio.

En consonancia con lo anterior, la proporción de sujetos vivos sin enfermedad oncológica activa, vivos con presencia de cáncer activo y fallecidos, respectivamente, fue diferente entre los pacientes que no presentaban un diagnóstico reumatológico posterior al cáncer y los que sí lo presentaron (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.002$; test exacto de Fisher, $p=0.002$). En el siguiente gráfico se señalan las diferencias (Figura 18).

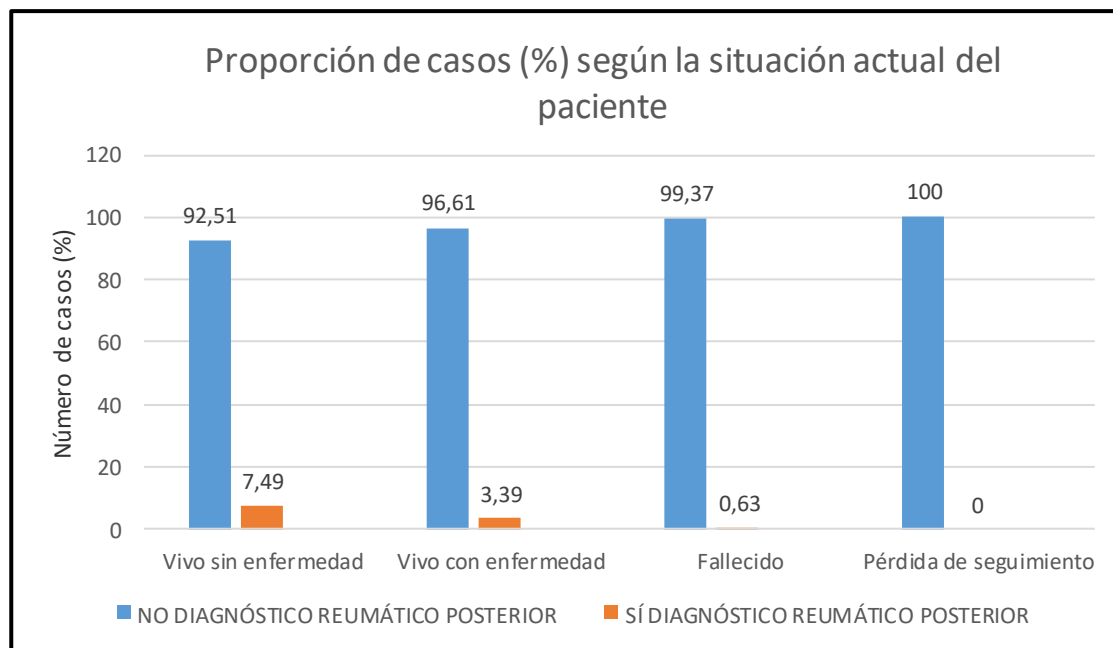


Figura 18. Distribución de sujetos en función de su situación actual.

Los 15 enfermos que presentaban un síndrome de cáncer hereditario no se distribuyeron de modo diferente en función de la existencia o no de un diagnóstico reumatológico posterior al cáncer (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.68$; test exacto de Fisher, $p=1.00$).

De entre los 42 pacientes con diagnóstico reumatológico posterior al cáncer ninguno presentaba un síndrome paraneoplásico; 32 enfermos (96.97%) mostraron efectos secundarios sobre el aparato locomotor debidos al tratamiento oncológico y 10 de ellos (3.03%), presentaron sintomatología musculoesquelética posterior al cáncer pero no atribuible a toxicidad por el tratamiento oncológico. Entre los 879 pacientes que no desarrollaron procesos reumatológicos posteriormente al diagnóstico de cáncer, solamente uno (3.03%) presentó efectos secundarios del tratamiento oncológico sobre el sistema musculo-esquelético aunque no llegó a diagnosticarse de una entidad reumatológica concreta. Las diferencias entre ambas proporciones alcanzaron significación estadística (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.000$; test exacto de Fisher, $p=0.000$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las proporciones de pacientes atendiendo al número de líneas de tratamiento recibidas en el contexto de

enfermedad oncológica localmente avanzada irresecable o metastásica al comparar ambos subgrupos (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.68$; test exacto de Fisher, $p=0.66$).

Sí se apreciaron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico en la proporción de pacientes, atendiendo al número de ciclos recibidos de la línea de tratamiento más duradera (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.000$; test exacto de Fisher, $p=0.000$) (Figura 19).

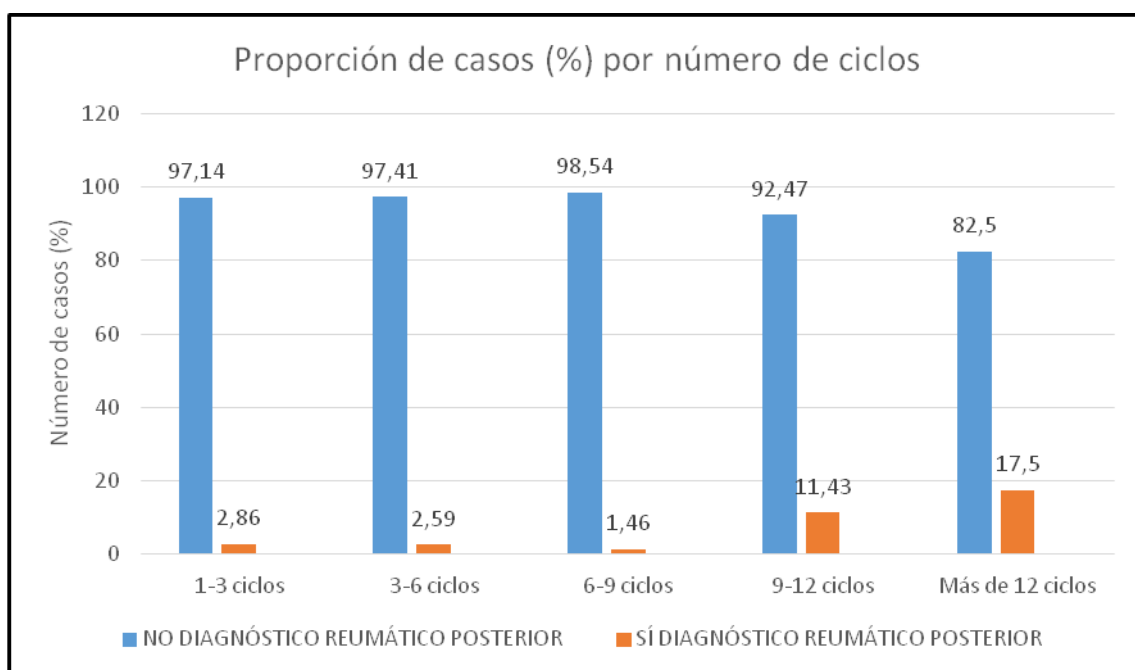


Figura 19. Distribución de pacientes en ambos grupos, según el número de ciclos recibidos de la línea más duradera.

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar la proporción de pacientes cuya enfermedad oncológica se encontraba en respuesta (completa, parcial o estabilización) o en progresión, respectivamente, al ser diagnosticados de una enfermedad reumática posteriormente (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.19$; test exacto de Fisher, $p=0.15$). De hecho, en el momento de ser diagnosticados de una patología reumatológica, de los 42 pacientes estudiados, tan solo 11.90 % (5 enfermos) no tenían la enfermedad oncológica controlada. De los 37 restantes (88.1%), 27 de ellos (64.28%) presentaban una respuesta completa del tumor, 8 (17.7%) una respuesta parcial y 2 (6.12%) enfermedad estable.

La proporción de pacientes que recibieron quimioterapia, radioterapia u hormonoterapia dentro del grupo de los pacientes con diagnóstico reumatológico posterior al cáncer fue diferente de un modo estadísticamente significativo a la proporción hallada en el grupo de pacientes sin diagnóstico reumatológico posterior al cáncer: chi-cuadrado de Pearson, $p=0.000$; test exacto de Fisher, $p=0.000$ para la quimioterapia; chi-cuadrado de Pearson, $p=0.013$; test exacto de Fisher, $p=0.016$ para la radioterapia y chi-cuadrado de Pearson, $p=0.000$, test exacto de Fisher, $p=0.000$, para la hormonoterapia. Las diferentes proporciones se muestran en el siguiente gráfico (Figura 20)

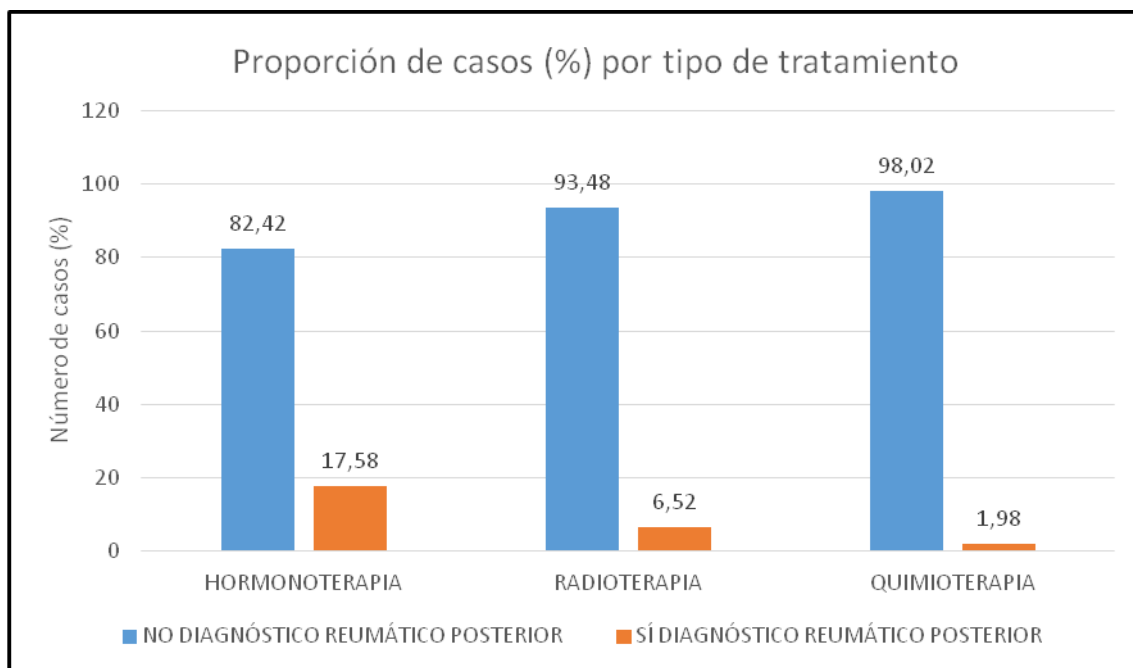


Figura 20 Distribución de pacientes en ambos grupos, según el tipo de tratamiento oncológico recibido.

En concordancia con lo anterior, también se apreciaron diferencias significativas estadísticamente al comparar la proporción de pacientes que habían recibido tratamiento con intención neoadyuvante en ambos subgrupos (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.007$; test exacto de Fisher, $p=0.002$) y lo mismo sucedió, cuando la intención del tratamiento era adyuvante (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.000$; test exacto de Fisher, $p=0.000$). (Figura 21)

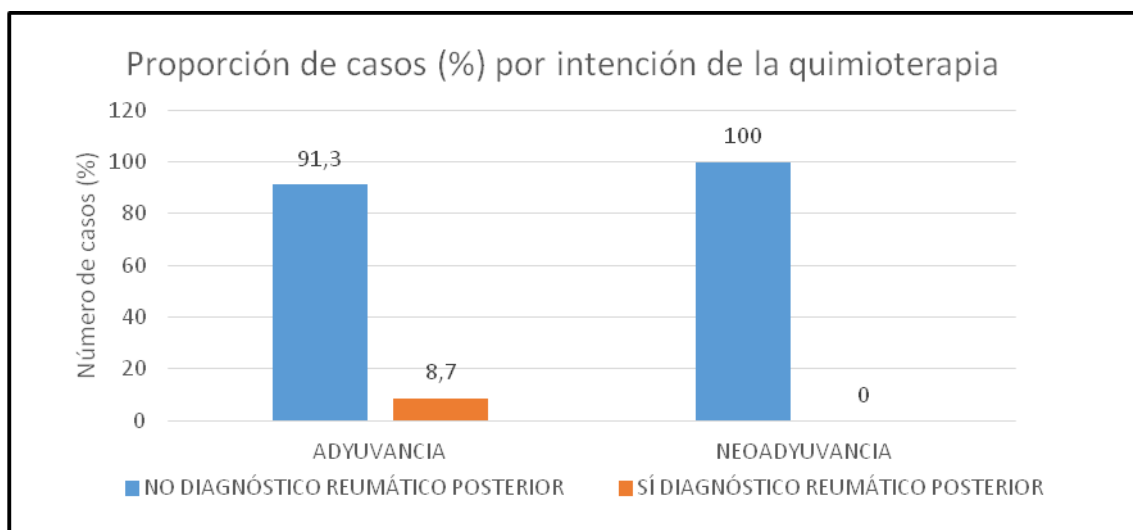


Figura 21. Distribución de pacientes en ambos grupos atendiendo a la intención de tratamiento con quimioterapia.

Atendiendo al tipo de tratamiento recibido, no hubo diferentes proporciones de pacientes en ambos grupos en los tratados con anticuerpos monoclonales (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.013$, test exacto de Fisher, $p=0.002$), inhibidores de ALK (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.757$, test exacto de Fisher, $p=1$), proteínas de fusión (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.705$, test exacto de Fisher, $p=1$), bifosfonatos (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.53$, test exacto de Fisher, $p=0.461$), denosumab (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.876$, test exacto de Fisher, $p=0.67$) o análogos de somatostatina (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.661$, test exacto de Fisher, $p=1$).

Sí se apreciaron diferencias en ambos grupos en la proporción de enfermos que recibió inhibidores de tirosina-quinasa (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.002$, test exacto de Fisher, $p=0.008$), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.05$, test exacto de Fisher, $p=0.04$) o de la vía mTor (chi-cuadrado de Pearson, $p=0.000$, test exacto de Fisher, $p=0.009$). Dichas diferencias alcanzaron la significación estadística. Se resumen las proporciones encontradas en el siguiente gráfico (Figura 22).

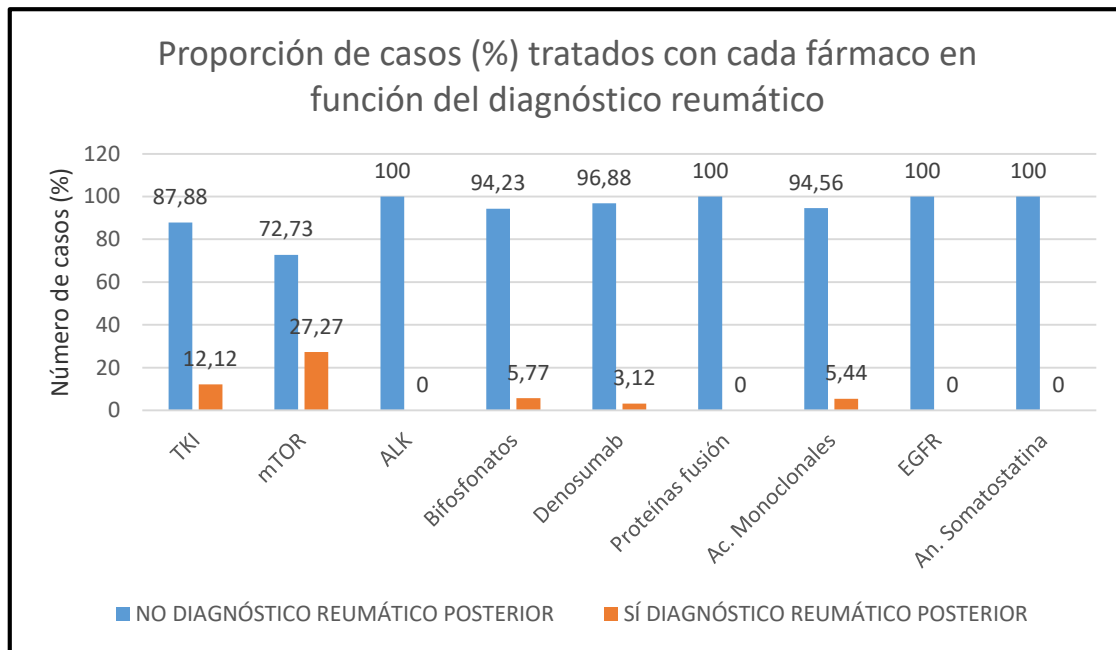


Figura 22. Distribución de pacientes en ambos grupos, atendiendo al tipo de tratamiento oncológico recibido.

En el análisis de regresión logística para las variables continuas objeto de estudio, se encontró que cuanto menor fuese la edad actual (OR 0.97; OR 1/0.97 = 1.03; IC 95% 0.04–0.95, $p=0.042$) y la edad al diagnóstico de cáncer (OR 0.97; OR 1/0.97=1.03; IC 95% 0.95 – 0.99, $p = 0.008$) mayor era la probabilidad de presentar una enfermedad reumática posterior con respecto a no presentarla. Dicho de otro modo, la edad avanzada es un factor de riesgo para presentar enfermedad reumática previa al cáncer, pero no posterior, como se ha documentado en el epígrafe anterior.

En el presente trabajo, el sexo femenino (OR 4.32; IC 95% 2.03–9.96, $p=0.000$) demostró ser un factor de riesgo para padecer una enfermedad reumática posterior al diagnóstico oncológico, teniendo más del cuádruple de riesgo que las mujeres.

El hábito enólico (OR 0.13; OR 1/0.13=7.69, IC 95% 0.015–0.512, $p=0.001$) y el consumo de tabaco (OR 0.24; OR 1/0.4=4.17, IC 95% 0.102–0.533, $p=0.000$) también fueron ser factores de riesgo para padecer una enfermedad reumática posterior al diagnóstico oncológico.

En el análisis de regresión logística para las variables categóricas estudiadas en el presente trabajo se detectó que los pacientes que habían recibido tratamiento adyuvante,

presentaron un incremento de riesgo de casi cuatro veces de padecer una enfermedad reumática posterior respecto a los que no lo habían recibido, de un modo estadísticamente significativo (OR 3.98, IC 95% 1.98–8.29, $p=0.000$). Al contrario, de entre los pacientes tratados con carácter neoadyuvante, ninguno presentó posteriormente un diagnóstico reumático.

Se detectó así mismo, un incremento de riesgo de padecer enfermedad reumática posterior al diagnóstico oncológico en función de la situación actual del paciente (OR 0.32; OR $1/0.32=3.12$, IC 95% 0.15–0.64, $p=0.0004$), del estadio actual de la enfermedad (OR 0.33; OR $1/0.33=3$, IC 95% 0.16–0.66, $p=0.0006$) y del estadio al diagnóstico (OR 0.16; OR $1/0.16 = 6.25$, IC 95% 0.07–0.32, $p=0.000$), a favor de los pacientes que se encontraban en recaída de su tumor o que fallecieron por éste, con respecto a los que estaban vivos y sin evidencia de neoplasia y a favor de los que presentaban un estadio avanzado, sea al diagnóstico o en la recaída, con respecto a los que presentaban un estadio localizado.

En lo referente a los tratamientos recibidos, se detectó que los pacientes con enfermedad reumática posterior al diagnóstico oncológico recibieron tratamiento con hormonoterapia (OR 12.17; IC 95% 5.92–26.07; $p=0.000$), con radioterapia (OR 2.2; IC 95% 1.11–4.46, $p = 0.012$), con inhibidores de la vía mTOR (OR 9.07; IC 95% 1.48–39.69; $p=0.0001$), inhibidores de tirosina-quinasa (OR 3.33, IC 95% 1.27–7.65; $p=0.0022$) con mayor probabilidad que los que no la presentaron. Por el contrario, fue menos probable encontrar enfermedad reumática tras el diagnóstico oncológico en los tratados con quimioterapia (OR 0.14; OR $1/0.14=7.69$; IC 95% 0.065–0.28, $p=0.000$) y con anticuerpos monoclonales (OR 0.09; OR $1/0.09=11.11$, IC 95% 0.002–0.547, $p=0.003$).

V. D. - RELACIÓN ENTRE LA EXISTENCIA DE DIAGNÓSTICO REUMÁTOLÓGICO Y ONCOLÓGICO, Y SUS TRATAMIENTOS

Para llevar a cabo el cálculo mediante regresión logística, de las odds ratio que midiesen la asociación existente entre los diagnósticos reumatológicos y el cáncer, o entre los respectivos tratamientos y la sintomatología musculoesquelética, se agruparon los tipos de tumores, los diagnósticos reumáticos y los tratamientos como sigue:

1.- Tipos de tumor:

- Cáncer de mama
- Cáncer de pulmón: microcítico, no microcítico epidermoide, no microcítico no epidermoide (adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado, carcinoma de células grandes)
- Cáncer colorrectal
- Cáncer genitourinario: cáncer de próstata, renal, testicular y de vejiga
- Cáncer ginecológico: cáncer de ovario, endometrio y cérvix
- Cáncer digestivo: tumor del estroma gastrointestinal, hígado, vesícula y vías biliares, páncreas, esófago, gástrico y neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.
- Miscelánea: sarcomas óseos y de partes blandas, melanoma, sistema nervioso central, ORL, tiroides, mesotelioma, piel no melanoma y tumores origen desconocido

2.- Tratamiento oncológico:

- Hormonoterapia
- Quimioterapia
- Inhibidor de la vía mTOR
- Inhibidor de tirosina-quinasa
- Inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico
- Anticuerpos monoclonales

3.- Tratamientos para las enfermedades reumatológicas:

- Metotrexato
- Leflunomida
- Corticoides
- Antipalúdicos
- Antagonistas del factor de necrosis tumoral – alfa

4.- Grupos de diagnósticos reumatológicos:

- Dolor articular inflamatorio y artritis: artralgias inflamatorias, dolor axial inflamatorio, poliartritis y monoartritis
- Artropatía por cristales
- Polimialgia reumática
- Enfermedad reumática sistémica: espondiloartropatía, artropatía psoriásica, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide
- Vasculitis cutánea
- Síndrome antifosfolípido
- Enfermedad de Raynaud

V. D. 1.- RELACIÓN ENTRE LA EXISTENCIA DE DIAGNÓSTICO REUMATOLÓGICO Y TIPO DE CÁNCER

En nuestra serie de 1000 pacientes oncológicos, se ha encontrado la existencia de relación entre el cáncer colorrectal y el cáncer genitourinario con la presencia de enfermedad reumática previa.

Entre los pacientes con enfermedad reumática previa, el riesgo de padecer cáncer colorrectal era aproximadamente la mitad que el los individuos que no la padecían. Por el contrario, su riesgo de padecer cáncer genitourinario era más del doble. Dichas diferencias alcanzaron significación estadística y sus datos se presentan en la tabla adjunta (Tabla 3).

No se detectó un riesgo diferente de padecer cáncer de mama, pulmón o ginecológico en los sujetos con enfermedad reumática que en aquellos que no la padecían. El riesgo de padecer un cáncer digestivo o uno de los cánceres que se agruparon como

miscelánea tampoco fue distinto de un modo estadísticamente significativo en los pacientes con enfermedad reumática.

	Valor p	OR	1/OR	IC 95%
Cáncer de colon	0.017	0.44	2.27	0.20 – 0.89
Cáncer genitourinario	0.000	2.74	-----	1.66 – 4.48
Cáncer de mama	0.169	0.59	1.69	0.24 – 1.26
Cáncer de pulmón	0.338	0.65	1.54	0.22 – 1.56
Cáncer ginecológico	0.961	1.02	-----	0.19 – 3.39
Cáncer digestivo	0.731	0.87	1.14	0.35 – 1.88
Cáncer miscelánea	0.984	1.01	-----	0.37 – 2.28

-Tabla 3. Riesgo de neoplasia en pacientes con enfermedad reumatológica previa

V. D. 2. - RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE TRATAMIENTO REUMATOLÓGICO PREVIO Y LA APARICIÓN DE CÁNCER

Se realizó un estudio mediante regresión logística para buscar si el haber recibido tratamiento para la enfermedad reumática con alguno de los grupos seleccionados era un factor de riesgo para el desarrollo ulterior de alguno de los grupos de cáncer seleccionados o, por el contrario, si existía algún fármaco que fuese un factor protector.

No se encontró asociación estadísticamente significativa en ningún caso.

V. D. 3.- RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE DIAGNÓSTICO REUMATOLÓGICO PREVIO Y EL TIPO DE CÁNCER

Se buscó en nuestra muestra de pacientes con enfermedad reumatológica previa al diagnóstico de cáncer alguna relación entre el grupo de diagnóstico reumatológico que padecían y el tipo de cáncer que desarrollaron posteriormente.

Se detectó una asociación estadísticamente significativa entre la enfermedad reumática sistémica (artritis reumatoide, artropatía psoriásica, espondiloartropatía, lupus eritematoso sistémico) y el cáncer de mama y entre ésta y el cáncer genitorurinario.

Los pacientes con enfermedad reumatológica sistémica, tenían casi 8 veces más riesgo de padecer cáncer de mama, que los individuos que no la padecían. Por el contrario,

su riesgo de padecer cáncer genitourinario era cinco veces y media menor que el de los sujetos sin enfermedad reumatológica sistémica. Dichas diferencias alcanzaron significación estadística y sus datos se presentan en la tabla adjunta (Tabla 4).

	Valor p	OR	1/OR	IC 95%
Cáncer genitourinario	0.02	0.18	5.55	0.02 – 0.97
Cáncer de mama	0.004	7.87	-----	1.16 – 49.70

-Tabla 4. Riesgo de cáncer en pacientes con enfermedad reumatológica sistémica.

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los demás tipos de diagnóstico reumatológico y los cánceres seleccionados, si bien algunos datos rozaron la significación.

V. D. 4.- RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE CÁNCER Y LA APARICIÓN POSTERIOR DE UN DIAGNÓSTICO REUMÁTICO

En nuestra serie de 1000 pacientes oncológicos, se ha encontrado la existencia de relación entre el cáncer de mama y los cánceres agrupados como miscelánea (sarcomas, melanoma, piel no melanoma, mesotelioma, tiroides, ORL, sistema nervioso central y tumores de origen desconocido) con el desarrollo de enfermedad reumática posterior.

Los pacientes con cáncer de mama tenían un riesgo once veces mayor que los pacientes que no presentan este tipo de cáncer para la aparición de una enfermedad reumatológica posterior. De igual modo, el riesgo de los enfermos con cáncer del grupo miscelánea de padecer una enfermedad reumatologica posteriormente al diagnóstico oncológico fue tres veces superior al de los que no presentaban dichas neoplasias. Dichas diferencias alcanzaron significación estadística. Los datos se presentan a continuación (Tabla 5).

	Valor p	OR	IC 95%
Cáncer de mama	0.000	11.38	5.63 – 23.63
Cáncer miscelánea	0.003	3.05	1.23 – 6.84

-Tabla 5. Riesgo de padecer enfermedad reumatológica en pacientes con cáncer de mama y grupo miscelánea.

Por el contrario, las demás neoplasias no supusieron un riesgo sobreañadido para padecer enfermedad reumatológica de un modo estadísticamente significativo.

V.D. 5.- RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE CÁNCER Y EL TIPO DE DIAGNÓSTICO REUMÁTOLÓGICO POSTERIOR

Se analizó mediante un modelo de regresión logística nuestra muestra en busca de la existencia de relación entre el tipo de cáncer que presentaban los pacientes y el tipo concreto de diagnóstico reumatológico que eventualmente desarrollaron con posterioridad.

Los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama presentaron un riesgo aumentado de padecer el grupo de diagnósticos reumatológicos caracterizado por “dolor articular inflamatorio y artritis”, en el que se agruparon las artralgiyas inflamatorias, dolor axial de semiología inflamatoria, poliartritis y monoartritis. Dicho riesgo se cuantificó en casi nueve veces más, con respecto a los pacientes de la muestra que no padecían cáncer de mama.

En el caso de los pacientes con diagnóstico de cáncer del grupo miscelánea (sarcomas, melanoma, piel no melanoma, mesotelioma, tiroides, ORL, sistema nervioso central y tumores de origen desconocido) el riesgo de presentar “ dolor articular inflamatorio y artritis” (artralgiyas inflamatorias, dolor axial inflamatorio poliartritis y monoartritis) fue 3.6 veces superior al de los pacientes que no presentaban un cáncer de este subgrupo.

Dichas diferencias alcanzaron significación estadística. Los datos se presentan a continuación (Tabla 6).

	Valor p	OR	IC 95%
Cáncer de mama	0.0000	8.90	4.27 – 18.92
Cáncer miscelánea	0.0007	3.62	1.44 – 8.26

-Tabla 6. Riesgo de padecer dolor inflamatorio-artritis en pacientes con cáncer de mama y grupo miscelánea.

Por el contrario, las demás neoplasias no supusieron un riesgo sobreañadido para padecer un diagnóstico reumatológico concreto, de un modo estadísticamente significativo.

V. D. 6.- RELACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO Y LA PRESENCIA DE UN DIAGNÓSTICO REUMÁTOLÓGICO POSTERIOR

En nuestra serie de 1000 pacientes oncológicos, 42 pacientes fueron diagnosticados de una enfermedad reumatológica con posterioridad al diagnóstico y tratamiento para su cáncer. Se estudió si existía asociación entre algún tipo de tratamiento antitumoral en concreto y el ulterior desarrollo del evento reumatológico.

Se encontró la existencia de un incremento de riesgo de padecer una enfermedad reumatológica con posterioridad al haber recibido tratamiento con hormonoterapia, radioterapia, con inhibidores de tirosina-quinasa o con fármacos inhibidores de la vía mTOR.

Fue especialmente llamativo el incremento de riesgo encontrado entre los pacientes tratados con hormonoterapia; en ellos, el riesgo de padecer una enfermedad reumatológica posterior al cáncer fue 12 veces superior al de los pacientes no tratados con hormonas. En el caso de los que recibieron tratamiento con inhibidores de la vía mTOR, el riesgo encontrado fue 9 veces superior al de los que no recibieron tratamiento con dicho grupo farmacológico. Los pacientes tratados con inhibidores de tirosina-quinasa y con radioterapia, vieron su riesgo de padecimiento reumático posterior incrementado al triple y al doble, respectivamente con respecto a los pacientes que no recibieron dichas terapéuticas.

Por el contrario, el presentar un diagnóstico reumatológico posterior al tratamiento antineoplásico fue menos probable entre los pacientes tratados con quimioterapia y con anticuerpos monoclonales.

En este sentido, es reseñable la disminución del riesgo de desarrollar una manifestación reumatológica posterior al diagnóstico y tratamiento del cáncer, que se encontró entre los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales, cuyo riesgo fue casi 11 veces menor que el de los pacientes que no los habían recibido.

De modo concordante con lo anterior, pues los anticuerpos monoclonales raras

veces se utilizan en monoterapia sino integrados en un esquema de polimioterapia, el riesgo de padecer una enfermedad reumatológica posterior al cáncer en los pacientes tratados con quimioterapia (sola o en combinación con anticuerpo) fue casi 8 veces menor con respecto a los que no la recibieron.

Los demás tipos de tratamiento oncológico no supusieron una modificación del riesgo de padecer un diagnóstico reumático ulterior, de un modo estadísticamente significativo.

En la tabla adjunta se muestran los resultados del modelo de regresión logística empleado para el cálculo de las asociaciones (Tabla 7)

	Valor p	OR	1/OR	IC 95%
Hormonoterapia	0.000	12.17	-----	5.93 – 26.08
Radioterapia	0.013	2.20	-----	1.12 – 4.46
Quimioterapia	0.000	0.14	7.69	0.06 – 0.28
Inhibidores mTOR	0.001	9.07	-----	1.48 – 39.70
Inhibidores TK	0.002	3.33	-----	1.27 – 7.77
Ac. Monoclonales	0.003	0.09	10.98	0.01 – 0.55

-Tabla 7. Riesgo de enfermedad reumatológica en función del tratamiento oncológico recibido.

V. 4. 7.- RELACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO Y EL TIPO DE DIAGNÓSTICO REUMATOLÓGICO POSTERIOR

Se analizó mediante un modelo de regresión logística nuestra muestra en busca de la existencia de relación entre el tratamiento oncológico empleado y el grupo de diagnóstico reumatológico concreto que algunos pacientes desarrollaron con posterioridad.

Los pacientes que fueron tratados con hormonoterapia, con fármacos inhibidores de la vía mTOR o con inhibidores de tirosina-quinasa tenían más riesgo, que los pacientes que no los recibieron, de padecer el grupo de diagnósticos reumáticos caracterizado como “dolor articular inflamatorio y artritis”, en el que se agruparon las artralgias inflamatorias, dolor axial inflamatorio, poliartritis y monoartritis. Dicho riesgo se

cuantificó en 8.6 veces más en el caso de los tratados con hormonoterapia, 10.6 veces más en los que recibieron inhibidores de la vía mTOR y casi se quintuplicó para aquellos a quienes se administraron inhibidores de tirosina-quinasa.

En el caso de los pacientes tratados con quimioterapia y con anticuerpos monoclonales, el riesgo de presentar “ dolor articular inflamatorio y artritis” (artralgias inflamatorias, dolor axial inflamatorio poliartritis y monoartritis) fue casi 6 veces menor en el caso de la quimioterapia, y 9.6 veces inferior en el caso de los monoclonales, con respecto al de los pacientes que no presentaban un cáncer de este subgrupo. Dichas diferencias alcanzaron significación estadística. Los datos se presentan a continuación (Tabla 8).

	Valor p	OR	1/OR	IC 95%
Hormonoterapia	0.000	8.57	-----	4.10 – 18.41
Inhibidores mTOR	0.000	10.60	-----	1.71 – 46.61
Inhibidores TK	0.000	4.66	-----	1.84 – 10.75
Quimioterapia	0.000	0.17	5.88	0.08 – 0.36
Ac. Monoclonal	0.006	0.11	9.61	0.01 - 0.63

-Tabla 8. Riesgo de dolor inflamatorio y artritis según el tratamiento oncológico recibido.

Por el contrario, los demás tratamientos oncológicos no supusieron una modificación del riesgo de padecer un grupo diagnóstico reumatológico concreto, de un modo estadísticamente significativo.

VI.- DISCUSIÓN

VI.- DISCUSIÓN

En el presente trabajo se han estudiado las características demográficas y clínicas, desde el punto de vista oncológico y reumatológico, así como aspectos relacionados con el tratamiento para ambas patologías, de 1000 pacientes oncológicos para describir la compleja relación existente entre el cáncer de órganos sólidos y las manifestaciones reumáticas de un modo integral.

Por una parte, diversos tumores malignos pueden complicarse con la aparición de síndromes reumáticos paraneoplásicos y viceversa, diversos cuadros reumáticos pueden aumentar el riesgo de padecer determinadas neoplasias. Por otra parte, los tratamientos oncológicos y los reumatológicos pueden dar lugar a manifestaciones reumáticas y el propio tumor, a nivel local, provoca sintomatología músculo-esquelética, tanto si es un tumor primario óseo como si son metástasis.

El reconocer las manifestaciones reumáticas de un tumor oculto es un difícil reto compartido por el reumatólogo y el oncólogo. Por un lado, el reumatólogo necesita tener la suficiente destreza clínica para distinguir aquellas manifestaciones reumáticas paraneoplásicas que permitirían un diagnóstico de la neoplasia en fase curativa. Por otro lado, el oncólogo ha de reconocer que los síndromes reumatológicos paraneoplásicos (SRP) pueden simular la enfermedad metastásica para no desestimar erróneamente la terapia curativa y reconocer los SRP en pacientes oncológicos tratados y así detectar la recidiva precozmente. También deben de tener un índice elevado de sospecha en aquellos pacientes bajo tratamiento con determinados fármacos para no pasar por alto el desarrollo de neoplasias o de cuadros reumatológicos, si es que estuviesen predispuestos a ellos, para iniciar su estudio y tratamiento.

Según datos de la Sociedad Española de Reumatología, 1 de cada 4 españoles (11 millones de pacientes) padecerá a lo largo de su vida una enfermedad reumatológica (197). Bajo este término se incluyen más de 200 enfermedades que tienen en común la presencia de manifestaciones clínicas en el aparato locomotor, si bien en buena parte de ellas subyace una alteración de la respuesta inmune/inflamatoria, por lo que los síntomas pueden ser tanto locales como sistémicos.

Producen con frecuencia dolor y limitación de la movilidad, tienden a evolucionar a formas crónicas y se caracterizan por su alta prevalencia en la población general, especialmente a partir de la edad media de la vida. Son causa frecuente de

discapacidad y pérdida de calidad de vida, de incapacidad laboral y absentismo, de consultas a urgencias y de ingreso hospitalario (198).

Están relacionadas con el envejecimiento progresivo de la población y con el estilo de vida, por lo que se prevé que irán en aumento, pero ello no quiere decir que sean parte inevitable de éste y que no haya cabida para una intervención efectiva, comenzando por la prevención primaria. Casi el 20% de la población española es mayor de 65 años y un 5% tiene más de 80 años (199). Son grupos etarios frágiles, muy subsidiarios de padecimientos reumatológicos.

La frecuencia de estas enfermedades varía según sexo y grupos de edad, dependiendo de la patología, siendo en términos generales más frecuentes en mujeres de edad media. Casi un 25% de la población mayor de 20 años padece alguna enfermedad músculo-esquelética (200).

Las enfermedades reumatológicas y musculo-esqueléticas tienden a considerarse enfermedades benignas porque presentan una baja mortalidad en general, pero la esperanza de vida está acortada respecto a la población general. En muchas ocasiones no son causa de mortalidad directa, pero sí indirecta por las comorbilidades que presentan estos pacientes: cardiovasculares, infecciones y cáncer (201).

Respecto a la artritis reumatoide, su incidencia en nuestro país se estima en 10 casos por 10.000 habitantes. Su prevalencia es de 0.5 casos/100 habitantes: 0.8 casos en mujeres y 0.2 casos en varones. La prevalencia del LES en nuestro país es de 0.009 casos/100 habitantes: 0.01 casos en mujeres y 0.0001 en varones. En cuanto a la espondilitis anquilosante, por ejemplo, la prevalencia es de 0.1 casos/100 habitantes: 0.01 casos en mujeres y 1 caso en varones (197)

En este contexto, la obesidad y el sedentarismo son factores de riesgo tanto para las enfermedades reumatológicas como para las cardiovasculares. Hábitos poco saludables como una mala higiene dental o el tabaquismo pueden contribuir al desarrollo de artritis crónicas en personas predispuestas y también a enfermedades cardiovasculares o cáncer, en el caso del tabaquismo (202).

La prevalencia del tabaquismo es superior en los hombres, a excepción del grupo de edad de 14-18 años, con un consumo más frecuente en mujeres. El consumo abusivo de alcohol es un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis, artritis gotosa o enfermedades musculares, así como para algunas neoplasias, como las del área ORL, los

hepatocarcinomas y el cáncer de esófago (203-205).

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo y en 2015 en España se detectaron 247.771 nuevos casos/año. Aproximadamente un 60% son varones (148.827 casos) y un 40% mujeres (98.944 casos).

Los tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados fueron el cáncer colorrectal (41.441 casos), el de próstata (33.370 casos), el de pulmón (28.347 casos), el cáncer de mama (27.747 casos) y el de vejiga (21.093 casos). Los cinco tumores más frecuentemente diagnosticados en varones fueron el cáncer de próstata, el colorrectal, el pulmonar, el cáncer de vejiga y el gástrico. En mujeres, los más frecuentes fueron el de mama, el colorrectal, el de cervix, el de pulmón y el de vejiga (206).

En los últimos 20 años, el número de tumores diagnosticados ha experimentado un crecimiento constante debido al aumento poblacional, a las técnicas de detección precoz y al aumento de la esperanza de vida, ya que el riesgo se incrementa con la edad. Se estima que uno de cada dos hombres y casi una de cada tres mujeres tendrá cáncer a lo largo de su vida (206).

Otros factores de riesgo modificables, como el tabaco, el alcohol, la contaminación, la obesidad, etc. son factores de riesgo también para las enfermedades reumatológicas.

Los tumores más frecuentemente diagnosticados a nivel mundial han sido los de pulmón, mama, colon-recto, próstata y estómago. Sin embargo, los tumores más frecuentemente diagnosticados en España en el año 2015 fueron los colorrectales, prostáticos, pulmonares, de mama y de vejiga. El cáncer de vejiga se encontró entre los cinco primeros en frecuencia tanto en varones como en mujeres (205).

Los tumores constituyen una de las principales causas de ingreso y gasto hospitalario junto con las patologías reumatológicas.

Los tumores más prevalentes en 2015 en España fueron los prostáticos, seguidos del cáncer de mama y el colorrectal; en mujeres, el de mama ocupó el primer lugar, seguido del colorrectal y el uterino. En varones, el cáncer de próstata fue el más prevalente, seguido del colorrectal y el de vejiga (205).

Los tumores son la causa más frecuente de muerte entre los varones en España (65.014 fallecimientos) y la segunda causa entre las mujeres (41.020 fallecimientos), por detrás de las enfermedades cardiovasculares. Una de cada tres muertes en varones y una de cada cinco en mujeres en España, se debieron a tumores malignos (206)

Entre los años 2003-2012, la mortalidad por tumores se redujo un 1,32% al año, pese a que se experimentó un aumento global de la incidencia. Estas tendencias, reflejan las mejoras en la supervivencia de los pacientes con tumores debido a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz y a los avances terapéuticos. Otros cambios, como el aumento de cáncer de pulmón atribuible a la contaminación, o el tabaquismo femenino, serán evidentes dentro de unos años (207, 208).

La supervivencia en nuestro país es similar a la del resto de países de nuestro entorno, situándose en España en un 53 % a los 5 años. Los tumores responsables del mayor número de fallecimientos entre los hombres fueron el cáncer de pulmón, por delante del cáncer de colon y el de próstata; entre las mujeres, el primero fue el de mama, el segundo el colo-rectal y el tercero, el de pulmón. Si comparamos la incidencia y mortalidad ajustadas por edad, las cifras españolas son similares a las del resto de Europa (209-211)

Alrededor de 1/3 de las muertes por cáncer son debidas a causas evitables (212-213).

Una vez comprendida la importancia de ambos grupos de enfermedades, las reumatológicas y las oncológicas en el contexto de la población española, es comprensible el interés médico que suscita buscar asociaciones entre ellas y sus tratamientos, motivo por el cual surge el presente trabajo.

Se ha procedido a explicar las diferencias y similitudes de nuestros hallazgos con lo descrito en la literatura, así como las posibles explicaciones, tanto de los hechos comunes como diferenciales. Por ello, se ha dividido la discusión en los mismos puntos que la presentación de resultados.

En nuestra muestra, el 56.5% de pacientes con cáncer eran varones y el 43.5% eran mujeres. Son unas cifras similares a las de la población española, donde se describe un 60% de varones y un 40% de mujeres, del total de pacientes oncológicos (205). La

proporción de varones diagnosticados de cáncer se mantiene estable en los últimos años, mientras que la de las mujeres se está incrementando debido al diagnóstico creciente de tumores relacionados con el tabaquismo (208)

La edad media en el momento del diagnóstico de cáncer fueron 66.28 años (DT=13.94 años), cifra similar a la descrita en los tumores más prevalentes, como son el cáncer colorrectal, de mama o de pulmón. No obstante, hay tumores de diagnóstico a edad más temprana, como es el cáncer testicular y otros, más tardía como es el caso del cáncer de próstata. De ahí, que el 25% de pacientes fuera menor de 58 años y otro 25% mayor de 76 años al diagnóstico.

El hábito tabáquico es cada vez menos frecuente en la población española y, aunque sigue siendo más común en varones en el cómputo global, ya hay más mujeres fumadoras en la adolescencia, que hombres. Como en nuestra muestra no hay representación casi de este grupo de edad, los pacientes fumadores activos o exfumadores fueron en su mayoría varones. Al igual que lo descrito en la literatura, más del 50% de pacientes fumaban o habían fumado y más del 25% eran o habían sido consumidores abusivos de alcohol. Es por ello que el alcohol es causa de aproximadamente un 15% de los tumores, y el tabaco de hasta un 33% (212-213)

De todos los pacientes que formaron parte del estudio, en estos momentos, un 40% aproximadamente están vivos y no han recaído de su enfermedad; por el contrario algo más del 17% han fallecido y el 43% vive, pero ha recaído. En total, está vivo por tanto un 83% de la muestra inicial. En España, fallecen el 50% de los diagnosticados en los primeros 5 años, siendo los dos primeros años, el periodo de mayor riesgo de recaída. Por tanto nuestros datos, están en el rango nacional previsto (205).

Tan solo se han detectado un 1.5% de casos de cáncer perteneciente a síndromes familiares o hereditarios. La cifra nacional descrita en la literatura es de un 5-10% de casos (214), por lo que tal vez el hecho de que el centro no disponga de consulta específica de consejo genético hace que se infradiagnostiquen pacientes.

Los tumores más frecuentes en nuestra muestra fueron el colorrectal, seguido del cáncer de mama y el de vejiga. En varones, el primer lugar lo ocupó el cáncer de vejiga; seguido por el cáncer colorrectal y el pulmonar. En mujeres, la neoplasia más frecuente fue la de mama, seguida de las colorrectales y el cáncer de pulmón.

Los tumores más prevalentes en 2015 en España fueron los prostáticos, seguidos

del cáncer de mama y el colorrectal; en mujeres, el de mama ocupó el primer lugar, seguido del colorrectal y el uterino. En varones, el cáncer de próstata fue el más prevalente, seguido del colorrectal y el de vejiga.

Estas diferencias se explican fácilmente por dos hechos relacionados con la dinámica hospitalaria de nuestro centro, que actuaron como sesgos de selección en la muestra. Las neoplasias uterinas y prostáticas que no precisan tratamiento oncológico (quimioterapia, radioterapia, bifosfonatos...) no son derivadas a Oncología desde el Comité de Tumores sino a Ginecología y Urología respectivamente, por ello hay menos pacientes en la muestra, porque sólo están una parte del total de diagnosticados.

En total, un 12.1% de los 1000 pacientes analizados presentaron un diagnóstico reumatológico; un 7.9% previo al desarrollo de cáncer y un 4.2% posterior a éste. Las cifras descritas en la literatura oscilan están entre el 5-10% en el primer caso y en torno al 5% en el segundo, en las escasas series de pacientes donde se describe la asociación reuma-cáncer en uno u otro sentido, y generalmente, sin tener en cuenta las toxicidades por fármacos. Entre los diagnósticos previos, sindrónicamente, eran cuadros paraneoplásicos o entidades reumatológicas previas independientes. De los diagnósticos ulteriores al cáncer, la mayoría fueron efectos secundarios del tratamiento oncológico sobre el sistema musculoesquelético.

El diagnóstico más frecuente en términos generales, fue la patología articular, seguida de las conectivopatías, miopatías y manifestaciones cutáneas de enfermedad sistémica, al igual que sucede en la población general, donde es más común la patología articular que la enfermedad sistémica autoinmune.

Los cuadros clínicos más prevalentes fueron las artropatías por cristales y las artralgias inflamatorias, seguidos de la polimialgia y el dolor axial de características inflamatorias.

Las artropatías por cristales fueron frecuentes como diagnóstico previo al cáncer, generalmente, en pacientes con tumores genitourinarios y colorrectales, por su mayor edad en el primer caso, y posiblemente asociadas a hábitos alimenticios en el segundo, dada la relación entre hiperuricemia y el consumo de algunos productos cárnicos o embutidos... y entre este tipo de dieta y el cáncer de colon. Estos son alimentos frecuentes en la dieta del área sanitaria berciana.

Entre los pacientes diagnosticados de enfermedad reumatológica, más de un 70% no tenían evidencia de enfermedad oncológica activa en ese momento.

Casi un 35% estaba recibiendo tratamiento en el momento del diagnóstico de la enfermedad reumatológica, fuese con intención adyuvante o preventiva, con intención curativa o paliativa. No se encontró relación entre el desarrollo de un cuadro reumatológico y el hecho de que el tumor estuviese o no en respuesta, al igual que está descrito en otros trabajos.

Los pacientes que estaban bajo tratamiento oncológico cuando fueron diagnosticados de la entidad reumatológica, llevaban entre 3-6 ciclos de tratamiento. En la literatura médica (1), se describe que el momento en el que es más frecuente el desarrollo de un cuadro paraneoplásico músculo-esquelético es con una diferencia de tiempo de 3-6 meses al proceso oncológico, si bien puede suceder hasta con 20 años de diferencia.

De los pacientes bajo tratamiento antineoplásico en el momento del diagnóstico reumatológico, la hormonoterapia (48.84%) era el grupo terapéutico más utilizado, seguido por la quimioterapia y por los inhibidores de tirosin-quinasa y mTOR. De este hecho, ya se vislumbra que la toxicidad farmacológica es un factor muy relevante en estos diagnósticos, pues las artralgias son efectos secundarios muy frecuentes o frecuentes de todos ellos.

De los 1000 pacientes estudiados, 607 llegaron a tener enfermedad metastásica o localmente avanzada irresecable, de inicio o en el curso evolutivo de su cáncer. Son cifras en consonancia con las de los tumores más prevalentes (205). En este contexto, más de un 10% de los pacientes fueron tratados con más de tres líneas de tratamiento para enfermedad y más de un 60% recibieron más de una línea, con lo que a mayor exposición a según qué fármacos, más probabilidad de toxicidad, pues habitualmente ésta es dosis dependiente y dosis acumulativa. De acuerdo con ello, los pacientes politratados, tuvieron más diagnósticos reumatológicos con posterioridad al neoplásico.

Entre la muestra analizada, un 65% aproximadamente de enfermos no necesitó quimioterapia adyuvante, lo que concuerda con los grupos diagnósticos por estadios encontrados, pues al diagnóstico un 60% de los casos no eran metastásicos. El tratamiento neoadyuvante, propio de los tumores no metastásicos localmente avanzados irresecables, fue recibido por un 13% de pacientes. En nuestra muestra, un 6.5% de tumores eran localmente avanzados irresecables. Este incremento se explica por el hecho de que, en ocasiones, tumores técnicamente resecables de inicio o casi resecables son tratados con quimioterapia

neoadyuvante para controlar la enfermedad micrometastásica o para lograr cirugías menos mutilantes.

Acorde con la prevalencia de tumores encontrada, la hormonoterapia más empleada fueron los inhibidores de aromatasa y el tamoxifeno, seguidos del bloqueo androgénico completo y el acetato de abiraterona, empleados respectivamente en el cáncer de mama y próstata, que son de los más frecuentes (205, 215).

Los tipos de citostático más utilizados fueron las sales de platino y los antimetabolitos pirimidínicos, en monoterapia (38%) o en combinación (62%), siendo el esquema de capecitabina-oxaliplatino el más utilizado entre los pacientes del estudio. Este hecho se debe a que es el tratamiento estándar que utilizamos en el centro para los pacientes con cáncer colorrectal, tanto en primera línea de enfermedad metastásica como en adyuvancia y este tumor fue el más frecuente. El segundo esquema más utilizado fue la combinación de antraciclinas con otro fármaco, generalmente ciclofosfamida y taxano, empleado en cáncer de mama, también un tumor muy prevalente.

Los pacientes que recibieron tratamiento de otros tipos, con más frecuencia fueron tratados con inhibidores de EGFR o con anticuerpos monoclonales, siendo los subtipos empleados en cáncer colorrectal (bevacizumab, cetuximab y panitumumab) y en cáncer de mama (trastuzumab) los más empleados, pues estas neoplasias fueron muy prevalentes entre los enfermos analizados.

La radioterapia, a pesar de no disponer de este servicio en nuestro centro, fue administrada en un 53.7% de la muestra analizada y en un 33.3% de casos, se empleó con carácter exclusivamente paliativo. No parece que la barrera de acceso geográfico suponga una limitación a la hora de prescribirla, pues los datos son similares a los descritos en las guías de práctica clínica.

De los 1000 pacientes reclutados, un 7.2% (72 enfermos) precisaron tratamiento para la dolencia reumatológica que presentaron, siendo los corticoides el grupo más empleado (75% casos). El tratamiento para la enfermedad reumatológica se instauró durante 1-3 meses en un 40% de los casos, pero casi un 20% de pacientes lo precisaron durante más de un año y casi un 15% entre 9-12 meses. Este hecho refuerza la idea de que no debemos menospreciar la magnitud del dolor e incapacidad que causan las enfermedades reumatológicas, que además pueden comprometer al paciente a nivel sistémico.

En más del 60% de los casos, la dolencia reumatológica siguió un curso evolutivo

al cáncer. Esta cifra es llamativamente baja, pero se debe a que en nuestro estudio hay pacientes con diagnóstico reumatológico previo al cáncer que nada tiene que ver con éste, por lo que su curso difiere, a diferencia de los síndromes paraneoplásicos que suelen seguir una evolución pareja o las toxicidades farmacológicas sobre el aparato locomotor (216).

Los pacientes con diagnóstico reumatológico previo al oncológico de nuestra población presentaban un síndrome paraneoplásico en un 34.17% de casos y en un 65.8% de casos, otros diagnósticos reumatológicos previos.

Este hecho pone de manifiesto la ya consabida asociación entre manifestaciones reumatológicas y cáncer (1), en sus múltiples aspectos. Son patologías muy prevalentes, cuya frecuencia aumenta con la edad y comparten factores de riesgo. Así por ejemplo, se sabe que el proceso inflamatorio a nivel pulmonar presente en la artritis reumatoide pudiera favorecer el cáncer de pulmón (2,3) o que el nivel de actividad de las enfermedades reumatológicas pudiera influir en el desarrollo de cáncer posterior (5). En este sentido, se ha formulado la hipótesis de que los pacientes con enfermedad reumatológica, consumidores habituales de AINES tengan menos riesgo de cáncer de colon al ser éste un factor protector (15, 17) o que los enfermos lúpicos, con bajos niveles de andrógenos adrenales, padeciesen cáncer de próstata en menor cuantía (33).

Por otro lado, el uso de inmunosupresores para tratar la enfermedad reumatológica altera el sistema de vigilancia inmune y las células malignas no se destruyen sino que viven y proliferan (5). También se ha descrito una patogenia común en lo que respecta a factores genéticos, necrosis tisular relacionada con el tabaquismo o infecciones virales (5).

Los pacientes con enfermedad reumatológica previa de nuestra muestra, tanto al diagnóstico como en el momento de inclusión en el estudio, presentaban mayor edad que los que no la padecían.

Este hecho se debe a que tanto las enfermedades reumatológicas como los cánceres más comunes en adultos son más prevalentes a mayor edad, como ya hemos reseñado. Los síndromes paraneoplásicos son más frecuentes en mayores de 60 años y es un hecho muy poco probable que una persona con una enfermedad reumatológica menor de esta edad tenga un cáncer subyacente.

Dentro del grupo de enfermedades reumatológicas previas al cáncer que no eran síndromes paraneoplásicos destacaban por su frecuencia los cuadros por cristales, también

más prevalentes en ancianos. El grupo de pacientes con cáncer genitourinario era uno de los que con más frecuencia presentó esta dolencia; parte de ellos eran enfermos con cáncer de próstata o vejiga, en fase avanzada, hecho que suele darse en población de más de 75 años.

Las diferencias de edad fueron mayores al diagnóstico que en el momento actual, porque se trataba frecuentemente de pacientes con enfermedad localmente avanzada o irresecable al inicio, esto es, con un peor pronóstico. Los síndromes paraneoplásicos aportan peor pronóstico a las neoplasias, generalmente (1).

No se encontraron diferencias en la proporción de hombres y mujeres ni en cuanto al consumo de tabaco y alcohol cuando se comparó a los pacientes con enfermedad reumática previa al diagnóstico oncológico con aquellos que no la tenían. Los síndromes paraneoplásicos son más frecuentes en varones (216), si bien las enfermedades reumatológicas son más frecuentes en mujeres (197). El tabaquismo es un factor de riesgo conocido de artritis reumatoide, pero éste no fue un diagnóstico previo al cáncer frecuente en nuestra muestra.

Los diagnósticos reumatológicos previos al cáncer fueron más frecuentes en pacientes posteriormente diagnosticados de tumores localmente avanzados irresecables o metastásicos que en casos localizados. Los síndromes paraneoplásicos no se relacionan con la carga de enfermedad (118), pero sí son más frecuentes en el contexto de enfermedad avanzada.

Las manifestaciones sobre el aparato locomotor no fueron significativamente diferentes como consecuencia del tratamiento oncológico en aquellos pacientes que presentaban patología reumatológica previa que en aquellos que no la presentaban, posiblemente por el bajo número de enfermos, puesto es significativo que ninguno de los pacientes con diagnóstico reumatológico previo sufrió efecto alguno de este tipo, mientras que sí lo presentaron el 3.6% de los pacientes no afectados de patología reumatológica previa. Esto significa que en estos enfermos, sea por la comorbilidad cardiovascular asociada a su enfermedad reumatológica (76, 201), por su fragilidad o mayor edad son tratados de un modo menos agresivo y se evita el administrarle cualquier fármaco que potencialmente pueda incrementar su grado de discapacidad.

Los pacientes con reumatismos previos recibieron más números de ciclos, pero no más líneas de tratamiento, es decir, no se trataba de pacientes más respondedores sino que parece que este hecho obedece a que, al implementar tratamientos menos agresivos se

usaban más esquemas de monoquimioterapia (no menos quimioterapia, sino esquemas menos tóxicos) y fármacos no citostáticos, con lo que el mantenimiento hasta toxicidad o progresión era el proceder más frecuente. Por el contrario, las poliquimioterapias suelen pautarse en un número corto de ciclos (6 ciclos es lo más común) para evitar la toxicidad acumulativa.

No recibieron menos radioterapia, lo que significa que su discapacidad por limitación funcional o dolor, si la hubo, no limitó su desplazamiento al centro de referencia de Oncología Radioterápica. Recibieron menos tratamiento neoadyuvante, pues éste se indica como paso previo a la cirugía en tumores no metastásicos y hemos encontrado que el grupo de pacientes con enfermedad reumatológica previa estaba compuesto en gran medida por pacientes metastásicos. Recibieron con mayor frecuencia tratamiento con inhibidores de tirosina-quinasa y de la vía mTOR, que son fármacos empleados en tumores metastásicos, como los genitourinarios, que fueron el tumor que más frecuentemente presentó patología reumatológica previa junto con el colorrectal.

En el análisis de regresión logística, se encontró que era un factor de riesgo para padecer enfermedad reumatológica previa la edad avanzada al diagnóstico e inclusión. El presentar un tumor metastásico en la actualidad con respecto a que estuviese localizado y el estadio actual del enfermo, fallecido o vivo con recaída metastásica versus vivo y libre de enfermedad supuso un incremento de aproximadamente 3 veces más de padecer enfermedad reumática. Los tratamientos con TKI y mTOR también mostraron ser factores de riesgo para enfermedad reumática previa, incrementando el riesgo 3-4 veces con respecto a los pacientes que no los hubiesen recibido. Por el contrario, fue 12 veces menos frecuente que un paciente tuviese enfermedad reumática previa si había recibido tratamiento neoadyuvante.

Los pacientes con diagnóstico reumatológico posterior al cáncer de nuestra muestra, presentaban un efecto secundario sobre el sistema músculo-esquelético en el 96.97% de los casos. El resto de diagnósticos no pudieron relacionarse con ningún fármaco concreto o no cumplieron criterios clasificatorios o diagnósticos de ningún síndrome concreto.

La edad media de este subgrupo fue menor, tanto al diagnóstico como en el momento de inclusión, que la de los enfermos sin patología reumatológica posterior. Esto se

debe a que, o bien se fue más incisivo en el diagnóstico y tratamiento de las patologías que presentaban o bien los tumores que presentaban eran más prevalentes a menor edad, pues la mayoría de síndromes músculo-esqueléticos eran causados por grupos de fármacos empleados en tumores frecuentes en la edad media de la vida, como el cáncer de mama fundamentalmente. No se ha encontrado en la literatura evidencia de que los pacientes más jóvenes presenten mayor toxicidad por el tratamiento oncológico.

Con mayor frecuencia eran mujeres quienes padecían enfermedades reumáticas con posterioridad al cáncer, al igual que sucede con las enfermedades reumatológicas en general (197) y, el consumo de tabaco o alcohol, demostraron también ser más frecuentes en los pacientes con enfermedad reumatológica posterior al diagnóstico oncológico. Si bien las mujeres han incrementado el consumo de tabaco y alcohol, especialmente a edades tempranas (212, 213), el efecto real en la epidemiología del cáncer lo veremos dentro de unas décadas, pues se trata de un factor de riesgo acumulativo.

Los fármacos que con mayor frecuencia causaron toxicidad de tipo reumatológico fueron los del grupo de la hormonoterapia, especialmente los inhibidores de aromatasa, tal y como está descrito en la literatura (217-219). Se emplean en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama hormon sensible y también en enfermedad metastásica, fundamentalmente en mujeres postmenopáusicas al diagnóstico. La edad media al diagnóstico reumatológico fue de 60 años y los estadios localizados, seguidos por los metastásicos, eran más frecuentes que los localmente avanzados, contexto en el cual suele emplearse quimioterapia y no hormonoterapia con intención adyuvante o neoadyuvante. En el momento de inclusión en el estudio, los datos se invirtieron y había más pacientes metastásicas que con tumores localizados que habían sufrido un evento músculo-esquelético posterior al cáncer. Esto concuerda con lo descrito en la literatura, pues no es infrecuente que el cáncer de mama presente recaídas locorregionales, contralaterales y a distancia (220, 221).

Por todo ello, la proporción de pacientes vivos con presencia de cáncer activo y fallecidos, de entre los que presentaron un diagnóstico reumatológico posterior al cáncer y los que no, fue diferente; se encontraron menos fallecidos de lo esperado en este grupo y más vivos sin evidencia de enfermedad, que se corresponden con que al diagnóstico había una mayor proporción de estadios localizados y que el cáncer de mama, que es el que presentaban con mayor frecuencia, es un tumor con baja mortalidad comparado con otros (220, 221).

No hubo diferencias en cuanto al número de líneas recibidas, sí al número de ciclos de la línea terapéutica más duradera. En el momento del diagnóstico reumatológico, los pacientes llevaban más de 12 ciclos de tratamiento en casi el 20% de los casos y entre 9-12 ciclos, en casi un 12%. De este hecho se traduce que la toxicidad no parece ser acumulativa, pues en ese caso, los pacientes no podrían continuar con el tratamiento durante tanto tiempo. Esto concuerda con lo descrito en la literatura para los inhibidores de aromatasa (217-219), donde se documentan estos efectos desde el 2º-3º mes de tratamiento, pero se afirma que en sólo un 5% de casos es necesario retirar el fármaco.

Hemos observado que la presencia de este tipo de toxicidad no guardaba relación alguna con la respuesta al tratamiento, en los casos de enfermedad metastásica; en los casos de hormonoterapia adyuvante no puede cuantificarse, al no haber enfermedad visible, y tratarse de un tratamiento preventivo. No hubo diferencias en cuanto a la respuesta al tratamiento entre los pacientes con toxicidad músculo-esquelética y los que no la presentaban.

Los pacientes con enfermedad reumatológica posterior al cáncer habían sido tratados con mayor frecuencia que los que no la presentaron con hormonoterapia y en menor frecuencia, con quimio y radioterapia. Se detectó una mayor frecuencia de eventos reumatológicos en los pacientes tratados con intención adyuvante y mucho menor en los que recibieron neoadyuvancia. Esto está en consonancia con que eran pacientes con enfermedad localizada de inicio.

Atendiendo al grupo de fármaco diferente a la quimioterapia y la hormonoterapia, se observó que recibían en una proporción mayor tratamiento con inhibidores de la vía mTOR, EGFR o ITK. Todos ellos son fármacos empleados en enfermedad metastásica, durante largos periodos de tiempo, habitualmente en líneas sucesivas en el mismo enfermo y todos ellos presentan como efecto secundario descrito en su ficha técnica la presencia de artralgias o artritis, con carácter frecuente o muy frecuente. Estos cuadros son severos en los primeros meses de tratamiento y luego remiten espontáneamente, sin necesidad de retirar el fármaco. Cursan con poliartralgias de perfil inflamatorio o poliartritis seronegativas.

En el análisis de regresión logística se encontró que la edad avanzada era un factor protector para presentar enfermedad reumatológica posterior al cáncer y un factor de riesgo para presentarla previamente. El sexo femenino tenía cuatro veces más riesgo que el masculino de desarrollar una enfermedad reumatológica posterior al cáncer y el consumo de

tabaco o alcohol incrementaba también el riesgo entre 4-7 veces más.

Los pacientes que se encontraban en recaída de su tumor o habían fallecido por éste, comparados con aquellos que estaban vivos y sin evidencia de enfermedad, presentaron un incremento de riesgo tres veces superior para el desarrollo de una enfermedad reumatológica. De igual modo, si la enfermedad era localizada al diagnóstico, el riesgo se incrementaba en hasta 6 veces, con respecto a los que presentaban una neoplasia localmente avanzada o metastásica de inicio. Lo mismo sucedió con el estadio en el momento de inclusión en el estudio, que en caso de ser localizado, suponía una triplicación del riesgo de sufrir un evento reumatológico posterior.

Los enfermos tratados con hormonoterapia, radioterapia, inhibidores de tirosin-quinasa y de la vía mTOR incrementaron el riesgo de sufrir una complicación reumatológica 12, 2, 9, y 3 veces respectivamente; los que recibieron quimioterapia o anticuerpos monoclonales tuvieron un riesgo entre 7-11 veces menor. En la literatura no se describen manifestaciones reumatológicas de los anticuerpos monoclonales en monoterapia, pero sí reumatismos por quimioterapia (128), que no se han evidenciado en nuestra población, posiblemente porque gran parte de los fármacos que los causan son poco empleados hoy en día.

El riesgo de padecer cáncer colorrectal en nuestra población fue la mitad en los pacientes con enfermedad reumatológica previa que en aquellos que no la padecían y, por el contrario, el riesgo de que padecieran un tumor genitourinario fue más del doble.

En otros trabajos publicados en la literatura (6,7,8) y en el metaanálisis realizado en 2015 por Simon et al. (16) se encontró también un descenso en el riesgo de cáncer colorrectal en los pacientes con enfermedad reumatológica, si bien el riesgo estimado para los tumores de próstata no fue significativamente superior al de la población general.

El primer hecho, pudiera deberse al efecto protector que los AINES ejercen sobre el cáncer colorrectal, dado que los pacientes con enfermedades reumatológicas son grandes consumidores de éstos. En este sentido, en la literatura médica reciente (222), se ha descrito que el consumo diario de aspirina reduce el cáncer de colon distal (HR=0.84, IC 95% 0.71-

0.99) y el rectal (HR=0.76, IC 95% 0.64-0.90). La ingesta diaria de otros AINES distintos a la aspirina reduce el riesgo de cáncer de colon proximal y distal (HR=0.69, IC 95% 0.51-0.87), pero no el de recto. En personas con un familiar de primer grado afectado por cáncer de colon, el consumo diario de aspirina se asoció con un descenso del cáncer de recto (HR=0.38, IC 95% 0.19-0.78) mientras que el consumo de otros AINES diferentes a la aspirina se asoció con un descenso del cáncer de colon (HR=0.49, IC 95% 0.29-0.82).

Se ha descrito en la literatura médica que la dosis empleada de aspirina es relevante para obtener este beneficio. Así, Flossmann et al. (223) refieren que el consumo de una dosis mayor o igual a 300mg de aspirina diaria durante 5 años al menos es efectiva en la prevención primaria de las neoplasias colorrectales, tanto en ensayos clínicos como en estudios observacionales, considerando que la latencia en el desarrollo de cáncer de colon sobre el adenoma es de 10 años como mínimo.

El hecho de que el cáncer genitourinario sea más frecuente entre los pacientes con diagnóstico reumatológico previo (siendo las artropatías por cristales el diagnóstico implicado con mayor frecuencia) pudiera deberse a que tanto la gota como el cáncer de próstata y vejiga son muy prevalentes en varones de edad avanzada, y a la asociación existente entre gota y cáncer, especialmente, tumores urológicos (próstata, renal, vejiga) descrita en la literatura (224, 225, 226), con un incremento de riesgo de entre 2 y 3.5 veces.

Se ha descrito (227) un incremento de riesgo de cáncer urológico en los afectados por patologías autoinmunes, siendo los pacientes diagnosticados de panarteritis nodosa los que presentaban mayor frecuencia de cáncer renal y prostático, mientras que los afectados de dermatomiositis y polimiositis presentaban un mayor riesgo de cáncer vesical y renal.

Entre los tratamientos más frecuentemente empleados en los pacientes con gota o artropatía gotosa se encuentran la colchicina y el alopurinol. La primera ha demostrado ser un factor protector frente al cáncer en diversos estudios (228) y el segundo, se ha asociado con un incremento de todos los tipos de cáncer, incluyendo los urológicos (229) si bien, también hay evidencia de lo contrario (230).

En relación con el cáncer colorrectal, recientemente se ha descrito que las características de la enfermedad difieren si se analizan pacientes con enfermedad reumatológica comparativamente con aquellos que no la padecen (231). En el subgrupo de

pacientes con enfermedad reumatológica se detectan pacientes de una edad mayor, mujeres con mayor frecuencia y predomina el cáncer de colon sobre el de recto. No hay diferencias significativas en cuanto al estadio al diagnóstico. La supervivencia libre de enfermedad y global son inferiores en el grupo de pacientes con patología reumatológica. Si la enfermedad reumatológica era de larga evolución (superior a 10 años desde el diagnóstico), la afectación linfática y las metástasis sincrónicas eran más frecuentes (231). La enfermedad reumatológica confiere un peor pronóstico al cáncer colorrectal; postulándose como causa una disregulación del sistema inmune en estas patologías que llevaría a una alteración en los mecanismos de lucha del sistema inmune frente a la proliferación de células tumorales.

Hechos similares se ha descrito también en otras neoplasias; así, los pacientes con cáncer de pulmón o de mama y AR o DM/PM tienen peor pronóstico en términos de supervivencia global; por el contrario, los afectados con esclerosis sistémica presentan un mejor pronóstico y los que padecían cáncer gástrico, una supervivencia similar. (232)

Los pacientes con enfermedad reumatológica sistémica (AR, LES, APs, EA) analizados en el presente estudio tienen casi 8 veces más de riesgo de cáncer de mama que los que no las padecían y un riesgo 5.5 veces menor de cáncer genitourinario.

No se encontró asociación entre el tratamiento para las enfermedades reumáticas y el desarrollo ulterior de cáncer, tal y como parece concluirse también en una reciente revisión al respecto (170).

Los resultados obtenidos en las pacientes con cáncer de mama de nuestro estudio, no han sido confirmados por un metaanálisis reciente (233), que no mostró un incremento de riesgo de cáncer de mama en pacientes con artritis reumatoide. En el análisis por subgrupos, sí hubo este incremento de riesgo en enfermas no-caucásicas. Sin embargo, otros estudios (21,10) sí obtuvieron resultados similares al de este trabajo, tanto en población caucásica, británica en concreto, como asiática.

Al igual que con el cáncer colorrectal, el cáncer de mama tiene peor pronóstico en pacientes con enfermedades autoinmunes. Se han descrito cifras inferiores de supervivencia libre de enfermedad a diez años y un incremento de mortalidad en el subgrupo de pacientes

con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos y HER2- (234).

Las enfermas con cáncer de mama tienen en nuestra muestra un riesgo 11 veces mayor para desarrollar una enfermedad reumatológica posterior. De igual modo, los pacientes afectados de neoplasias del grupo miscelánea (sarcoma, mesotelioma, tiroides, melanoma, piel no melanoma, ORL, sistema nervioso central y tumores de origen desconocido) de nuestro estudio vieron incrementado su riesgo, en este caso, triplicado.

En concreto, presentaron más riesgo de padecer el diagnóstico reumatológico que hemos denominado “dolor articular inflamatorio y artritis”, que englobó al dolor axial inflamatorio, poliartralgias inflamatorias, poliartritis y monoartritis. En el caso de los afectados por cáncer de mama el riesgo fue casi nueve veces superior y en el caso de los pacientes con tumores del grupo miscelánea fue casi el cuádruple.

Los tratamientos oncológicos que incrementaron el riesgo de padecer una enfermedad reumática posterior al cáncer fueron la hormonoterapia, la radioterapia y los inhibidores de mTOR y TKI. El uso de quimioterapia y anticuerpos monoclonales, lo disminuyó, tal y como se reseñó en el epígrafe anterior. Ambos son tratamientos que suelen emplearse conjuntamente. En concreto, el diagnóstico reumatológico cuyo riesgo se vio modificado fue el tipificado como “dolor articular inflamatorio y artritis”. Estos datos son concordantes entre sí, pues dichos fármacos se emplean en el tratamiento del cáncer de mama y los tumores miscelánea, entre otros.

En la literatura son frecuentes las referencias básicamente a las artralgias de perfil inflamatorio causadas por los inhibidores de aromatasa, hasta en un 50% de las mujeres a quienes se les prescribe. Se han descrito incluso cuadros clínicos con gran discapacidad y cambios osteoartóricos graves. Las tasas de discontinuación del tratamiento oscilan entre el 5-20% según las series (217-219)

No hay series de casos, estudios observacionales descriptivos ni metaanálisis o revisiones acerca de las artralgias causadas por los inhibidores de mTOR y TKI, si bien en la ficha técnica de los fármacos más empleados de estos subgrupos terapéuticos se describen como efectos secundarios frecuentes o muy frecuentes. Por el contrario, sí hay evidencia de que mejoran la inflamación si se inyectan en articulaciones de pacientes con artrosis o artritis reumatoide (235).

Un punto de potencial relevancia de este estudio fue el conseguir analizar una serie de pacientes oncológicos y buscar en ellos las manifestaciones reumatológicas en todas sus formas, dado que hasta el momento, en la literatura médica por lo general, se había realizado de modo inverso, es decir, analizando una muestra de pacientes con enfermedad reumatológica y buscando la presencia de tumores, asociados a su enfermedad o a su tratamiento. Es también una fortaleza de este trabajo el que se trata de pacientes de la práctica diaria, no seleccionados.

Por el contrario, una de las limitaciones es que el número de pacientes con manifestaciones reumatológicas, si bien está acorde con lo descrito en la literatura, no es excesivo, lo que limita la significación estadística de algunos resultados.

Por otro lado, todos los pacientes fueron atendidos en una misma consulta y por un mismo facultativo, lo cual supone a la vez una fortaleza y una debilidad, en cuanto a que disminuye la variabilidad entre observadores, en patologías cuyo diagnóstico es eminentemente clínico, pero también se limita el conocimiento.

Además, no se dispone de una Unidad de Consejo Genético propia, sino que las determinaciones se derivan a centro de referencia después de la primera consulta. Esto podría suponer una barrera de acceso, es decir, que se envíen solo pacientes con alta sospecha y queden sin derivar otros con sospecha moderada que pudieran padecer algún síndrome de cáncer familiar. En este mismo sentido, el no disponer de Oncología Radioterápica en el centro, sino a más de una hora de distancia, supone una barrera de acceso geográfico. Ello pudiera repercutir en que se deriven para tratamiento menos pacientes de los que se derivarían si la técnica estuviese implantada en el propio centro hospitalario.

VII.- CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

1. En los pacientes con cáncer colorrectal, el antecedente de enfermedad reumatológica es la mitad de frecuente que en otros cánceres, mientras que resulta más frecuente en los pacientes con cáncer genitourinario.
2. No se encontró asociación entre el tratamiento administrado para las enfermedades reumatológicas y tipo de cáncer desarrollado posteriormente.
3. El antecedente de enfermedad reumatológica sistémica (AR, LES, EA, APs) fue ocho veces más frecuente en pacientes con cáncer de mama y cinco veces menos frecuente en pacientes con cáncer genitourinario.
4. Las enfermas con cáncer de mama tienen un riesgo once veces mayor que las que no lo padecen para el desarrollo posterior de dolor de características inflamatorias o artritis.
5. Los pacientes con tumores de tipo miscelánea (sarcomas, mesotelioma, tiroides, tumor de origen desconocido, melanoma, cutáneos no melanoma, sistema nervioso central y ORL) tienen el triple de riesgo de desarrollo posterior de dolor de características inflamatorias o artritis que los que no padecen estos tumores.
6. La hormonoterapia, la radioterapia y los fármacos inhibidores de tirosina-quinasa o de la vía mTOR incrementan el riesgo de padecer dolor inflamatorio o artritis. Por el contrario, los que recibieron quimioterapia o anticuerpos monoclonales tuvieron un riesgo menor.

VIII.- BIBLIOGRAFÍA

VIII.- BIBLIOGRAFÍA

- 1) Machado RI, Braz Ade S, Freire EA. Incidence of neoplasms in the most prevalent autoimmune rheumatic diseases: a systematic review. *Rev Bras Reumatol*. 2014 Mar-Apr;54(2):131-9.
- 2) Marrow J, Nelson L, Watts R, Isenberg D. *Autoimmune Rheumatic Disease*. Oxford University Press: Oxford (1999).
- 3) Copper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Ver*. 2003; 2:119-25.
- 4) Salazar-Onfray F, Lopez MN, Mendoza-Naranjo A. Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007; 18:171-82.
- 5) Kempen JH, Cangaputra S, Ebenezer D, Levy-Clarke GA, Rosenbaum JT, Suhler EB, Thorne JE. Long-term risk of malignancy among patients treated with immunosuppressive agents for ocular inflammation: A critical assessment of the evidence. *Am J Ophthalmol*. 2000; 146: 802-12.
- 6) Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res*. 2012; 32:1119-36.
- 7) Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: Association with disease state or methotrexate treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 1997; 26:794-804.
- 8) Askling J, Forged CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1421-26.
- 9) Askling J, Berglind N, Franzen S, Frisell T, Garwood C, Greenberg JD et al. How comparable are rates of malignancies in patients with rheumatoid arthritis across the world? A comparison of cancer rates, and means to optimise their comparability, in five RA registries. *Ann Rheum Dis*. 2016 Oct; 75(10):1789-96.

- 10) Chen YJ, Chang YT, Wang CB, Wu CY. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:352-8.
- 11) Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:1479-85.
- 12) Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Symmons DP. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:1086-91.
- 13) Kuang-Hui YU, Chang-Fu Kuo, Lu Hsiang Huang et al. Cancer risk in patients with inflammatory systemic autoimmune rheumatic diseases. *Medicine* 2016. Vol 95 (18).
- 14) Ledingham J, Deighton C. On behalf of the British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG), Update on the British Society for rheumatology guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2005; 44:157-63.
- 15) Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10(2):R45. doi: 10.1186/ar2404. Epub 2008 Apr 23.
- 16) Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015 Aug 15; 17:212. Erratum in: *Arthritis Res Ther.* 2016; 18(1):100.
- 17) Love T, Solomon DH. The relationship between cancer and rheumatoid arthritis: still a large research agenda. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10:109.
- 18) Chakravarty EF, Farmer ER. Risk of skin cancer in the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7: 539–46.
- 19) Szekanecz Z, Szekanecz É, Bakó G, Shoenfeld Y. Malignancies in autoimmune rheumatic disease – a mini-review. *Gerontology.* 2011; 57:3–10.
- 20) Dreyer L, Mellemkjær L, Andersen AR, Bennett P, Poulsen UE, Juulsgaard Elligsen T, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNF α inhibitor

- treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides – a follow-up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 79–82.
- 21) Mercer L, Davies R, Galloway JB, Low A, Lunt M, Dixon WG, et al. Risk of cancer in patients receiving non-biologic disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52:91–8.
- 22) Buchbinder R, Barber M, Heuzenroeder L, Wluka AE, Giles G, Hall S, et al. Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2008; 59:794–9.
- 23) Kiss E, Kovacs L, Szodoray P. Malignancies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010;9: 195-9.
- 24) Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy risk in autoimmune rheumatic diseases. *Discov Med* 2005; 5(30):534-7.
- 25) Tincani A, Taraborelli M, Cattaneo R. Antiphospholipid antibodies and malignancies. *Autoimmun Rev*. 2010; 9: 200-2.
- 26) Bernatsky S, Clarke A, Ramsey-Goldman R. Malignancy and systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2002;4: 351-8.
- 27) Illes A, Varoczy L, Papp G, Wilson PC, Alex P, Jonsson R, et al. Aspects of B-cell non-Hodgkin's lymphoma development: a transition from immune-reactivity to malignancy. *Scand J Immunol*. 2009; 69: 387-400.
- 28) Ghia P, Scielzo C, Frenquelli M, Muzio M, Caligaris-Cappio F. From normal to clonal B cells: chronic lymphocytic leukemia (CLL) at the crossroad between neoplasia and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2007; 7: 127-31
- 29) Shivakumar L, Ansell S. Targeting B-lymphocyte stimulator/Bcell activating factor and a proliferation-inducing ligand in hematologic malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006; 7: 106-8.
- 30) Tarr T, Gyorfy B, Szekanecz E, Bhattoa HP, Zeher M, Szegedi G, et al. Occurrence of malignancies in Hungarian patients with systemic lupus erythematosus: results from a single center. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108: 76-82.
- 31) Bjornadal L, Lofstrom B, Yin L, Lundberg IE, Ekbom A. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2002; 31: 66-71.

- 32) Parikh-Patel A, White RH, Allen M, Cress R. Cancer risk in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in California. *Cancer Causes Control*. 2008;19:887-94.
- 33) Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Clarke AE. Prostate cancer in systemic lupus erythematosus. *Int J Cancer*. 2011; 129: 2966-9.
- 34) Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 2550-7.
- 35) Ramsey-Goldman R, Brar A, Richardson C, Salifu MO, Clarke A, Bernatsky S, Stefanov DG, Jindal RM. Standardised incidence ratios (SIRs) for cancer after renal transplant in systemic lupus erythematosus (SLE) and non-SLE recipients. *Lupus Sci Med*. 2016 Jun 6;3 (1):e000156.
- 36) Wu Y, Hou Q. Systemic lupus erythematosus increased lung cancer risk: Evidence from a meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2016 Apr-Jun; 12(2):721-4.
- 37) Azrielant S, Tiosano S, Watad A, Mahroum N, Whitby A, Comaneshter D, Cohen AD, Amital H. Correlation between systemic lupus erythematosus and malignancies: a cross-sectional population-based study. *Immunol Res*. 2017 Jan.
- 38) Masaki Y, Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2004 Mar; 3(3):175-82.
- 39) Tennis E, Andrews E, Bombardier C, Wang Y, Strand L, West R, et al. Record linkage to conduct an epidemiologic study on the association of rheumatoid arthritis and lymphoma in the province of Saskatchewan, Canada. *J Clin Epidemiol*. 1993; 46:685-95.
- 40) Lazarus MN, Robinson D, Mak V, Moller H, Isenberg DA. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45: 1012-15.
- 41) Zhang W, Feng S, Yan S, Zhao Y, Li M, Sun J, et al. Incidence of malignancy in primary Sjogren's syndrome in a Chinese cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49: 571-7.
- 42) Lee P, Alderdice C, Wilkinson S, Keystone EC, Urowitz MB, Gladman DD. Malignancy in progressive systemic sclerosis – association with breast carcinoma. *J Rheumatol*. 1983;10: 665-6.

- 43) Mahfoudhi Madiha, Khamassi Khaled. Association rare: Syndrome de Sjögren et liposarcome de la parotide Pan African Medical Journal. 2015; 20:420.
- 44) Wen-Sen Lai, Feng Cheng Liu, Chih-Hung Wang, Hsin-Chien Chen. Unusual cáncer in primary Sjögren síndrome. Canadian Family Physician. Vol 60: October 2014.
- 45) Braun, J. & Sieper, J. Ankylosing spondylitis. Lancet 369, 1379–1390 (2007).
- 46) Deng C, Li W, Fei Y, Li Y, Zhang F. Risk of malignancy in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2016 Aug 18; 6:32063.
- 47) Hemminki, K. *et al.* Effect of autoimmune diseases on incidence and survival in subsequent multiple myeloma. J Hematol Oncol 5,59 (2012).
- 48) Brown, L. M., Gridley, G., Check, D. & Landgren, O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. Blood 111, 3388–3394 (2008).
- 49) Lindqvist, E. K. *et al.* Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. Blood 118, 6284–6291 (2011).
- 50) Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones EA *et al.* The British Society for Rheumatology Biologics Registers in Ankylosing Spondylitis (BSRBR-AS) study: Protocol for a prospective cohort study of the long-term safety and quality of life outcomes of biologic treatment. BMC Musculoskelet Disord. 2015 Nov 11; 16:347.
- 51) Wilton KM, Crowson CS, Matteson EL. Malignancy incidence in patients with psoriatic arthritis: a comparison cohort-based incidence study. Clin Rheumatol. 2016 Oct; 35(10):2603-7.
- 52) Hagiwara K, Suyama Y, Fukuda K. Clinical experience in 115 patients with arthritis and/or enthesitis who met the classification criteria for psoriatic arthritis (CASPAR) within the last two years-Possible association with malignant disorders. Mod Rheumatol. 2016 Jul; 26(4):625-9.
- 53) Rohekar S, Tom BD, Hassa A, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Prevalence of malignancy in psoriatic arthritis. Arthritis Rheum. 2008 Jan; 58(1):82-7.

- 54) Gross RL, Schwartzman-Morris JS, Krathen M, Reed G, Chang H, Saunders KC, Fisher MC, Greenberg JD, Putterman C, Mease PJ, Gottlieb AB, Kremer JM, Broder A. A comparison of the malignancy incidence among patients with psoriatic arthritis and patients with rheumatoid arthritis in a large US cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jun;66(6):1472-81.
- 55) Armstrong AW, Coates LC, Espinoza LR, Ogdie AR, Rich P, Soriano ER. Infectious, oncologic, and autoimmune comorbidities of psoriasis and psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2012 Annual Meeting. *J Rheumatol*. 2013 Aug; 40(8):1438-41.
- 56) Lee P, Alderdice C, Wilkinson S, Keystone EC, Urowitz MB, Gladman DD. Malignancy in progressive systemic sclerosis – association with breast carcinoma. *J Rheumatol*. 1983; 10:665-6.
- 57) Kong FM, Anscher MS, Murase, Abbott BD, Iglehart JD, Jirtle RL. Elevated plasma transforming growth factor-beta 1 levels in breast cancer patients decrease after surgical removal of the tumor. *Ann Surg*. 1995; 222:155-62.
- 58) Shah AA, Rosen A. Cancer and systemic sclerosis: Novel insights into pathogenesis and clinical implications. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23:530-5.
- 59) Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyrén O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995; 76:910.
- 60) Kyndt X, Hebbard M, Queyrel V, et al. [Systemic scleroderma and cancer. Search for predictive factors of cancer in 123 patients with scleroderma]. *Rev Med Interne* 1997; 18:528.
- 61) Bielefeld P, Meyer P, Caillot D, et al. [Systemic scleroderma and cancers: 21 cases and review of the literature]. *Rev Med Interne* 1996; 17:810.
- 62) Hill CL, Nguyen AM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:728.
- 63) Derk CT, Rasheed M, Spiegel JR, Jimenez SA. Increased incidence of carcinoma of the tongue in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2005; 32:637.
- 64) Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2415.
- 65) Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sørensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2010; 163:800.

- 66) Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33:1113.
- 67) Pontifex EK, Hill CL, Roberts-Thomson P. Risk factors for lung cancer in patients with scleroderma: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:551.
- 68) Zatuchni J, Campbell WN, Zarafonitis CJ. Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar (alveolar-cell) carcinoma in scleroderma. *Cancer*. 1953 Nov 6(6):1147-58.
- 69) Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med*. 2005 Sep; 11(5):431-7.
- 70) Shah AA, Rosen A, Hummers L, et al. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2787.
- 71) Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2014; 16:R53.
- 72) Joseph CG, Darrah E, Shah AA, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science* 2014; 343:152.
- 73) Rothfield N, Kurtzman S, Vazques-Abad D, et al. Association of anti-topoisomerase I with cancer. *Arthritis Rheum* 1992; 35:724.
- 74) Derk CT, Sakkas LI, Rasheed M, et al. Autoantibodies in patients with systemic sclerosis and cancer: a case-control study. *J Rheumatol* 2003; 30:1994.
- 75) Lazzaroni MG, Cavazzana I, Colombo E, Dobrota R, Hernandez J, Hesselstrand R, Varju C, Nagy G, Smith V, Caramaschi P, Riccieri V, Hachulla E, Balbir-Gurman A, Chatelus E, Romanowska-Próchnicka K, Araújo AC, Distler O, Allanore Y, Airò P; and EUSTAR co-authors. Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening. *J Rheumatol*. 2017 Jan 15.
- 76) Hao Y, Hudson M, Baron M et al. Early Mortality in a Multinational Systemic Sclerosis Inception Cohort.. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Dec 28.
- 77) Kaşifoğlu T, Yaşar Bilge Ş, Yıldız F et al. Risk factors for malignancy in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol*. 2016 Jun; 35(6):1529-33.

- 78) Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, Increased risk of papillary thyroid cancer in systemic sclerosis associated with autoimmune thyroiditis. *Rheumatology* (Oxford). 2016 Mar 55(3):480-4
- 79) Stertz O. Polymyositis. *Berl Klin Wochenschr* 1916; 53:489.
- 80) Barnes BE, Mawr B. Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. *Ann Intern Med* 1976; 84:68.
- 81) Yang Z, Lin F, Qin B, et al. Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study. *J Rheumatol* 2015; 42:282.
- 82) Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, et al. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med* 2005; 201:591.
- 83) Levine SM. Cancer and myositis: new insights into an old association. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:620.
- 84) Furneaux HM, Rosenblum MK, Dalmau J, et al. Selective expression of Purkinje-cell antigens in tumor tissue from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *N Engl J Med* 1990; 322:1844.
- 85) Albert ML, Darnell RB. Paraneoplastic neurological degenerations: keys to tumour immunity. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:36.
- 86) Chow WH, Gridley G, Møller H, et al. Cancer risk following polymyositis and dermatomyositis: a nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Causes Control* 1995; 6:9.
- 87) Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2001; 134:1087
- 88) Chen YJ, Wu CY, Huang YL, et al. Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:R70.
- 89) Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992; 326:363.

- 90) Lakhanpal S, Bunch TW, Ilstrup DM, Melton LJ 3rd. Polymyositis-dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist? *Mayo Clin Proc* 1986; 61:645.
- 91) Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2001; 85:41.
- 92) Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357:96.
- 93) Bivalacqua TJ, Alphas H, Aksentijevich I, et al. Paraneoplastic polyarthritides from non-small-cell lung cancer metastatic to the bladder. *J Clin Oncol* 2007; 25:2621.
- 94) Whitmore SE, Rosenshein NB, Provost TT. Ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73:153.
- 95) Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2001; 144:825.
- 19) Targoff IN, Mamurova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3682.
- 96) Targoff IN, Mamurova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3682.
- 97) Callen JP. The value of malignancy evaluation in patients with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6:253.
- 98) Cox NH, Lawrence CM, Langtry JA, Ive FA. Dermatomyositis. Disease associations and an evaluation of screening investigations for malignancy. *Arch Dermatol* 1990; 126:61.
- 99) Urbano-Márquez A, Casademont J, Grau JM. Polymyositis/dermatomyositis: the current position. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:191.
- 100) Hunger RE, Dürr C, Brand CU. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggests malignancy. *Dermatology* 2001; 202:123.
- 101) Wang J, Guo G, Chen G, et al. Meta-analysis of the association of dermatomyositis and polymyositis with cancer. *Br J Dermatol* 2013; 169:838.
- 102) Chinoy H, Fertig N, Oddi CV, et al. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1345.

- 103) Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:25.
- 104) Trallero-Araguás E, Labrador-Horrillo M, Selva-O'Callaghan A, et al. Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:47.
- 105) Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1 γ . *Arthritis Rheum* 2013; 65:2954.
- 106) Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1182.
- 107) Selva-O'Callaghan A, Grau JM, Gámez-Cenzano C, et al. Conventional cancer screening versus PET/CT in dermatomyositis/polymyositis. *Am J Med* 2010; 123:558
- 108) Mahmood S, Rodríguez Martínez de Llano S. 18F-FDG PET detection of unknown primary malignancy in dermatomyositis. *Clin Nucl Med* 2012; 37:e204.
- 109) Chakravarty EF, Genovese MC. Síndromes musculoesqueléticos en las neoplasias malignas. En: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB, editores. *Kelley Tratado de Reumatología*. Madrid, Elsevier, 2006; 1769-86
- 110) Naschitz J, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic Syndromes: Clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 43-55.
- 111) Armstrong DJ, McCausland A, Wrisht GD. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy (HPOA) (Pierre marie- Bamberger syndrome): two cases presenting as acute inflammatory arthritis. Description and review of the literature. *Rheumatol Int* 2007; 27 (4):399-402.
- 112) Pineda C, Martínez-Lavin M. Hypertrophic osteoarthropathy. *Rheum Dis Clin N Am* 2013; 39:383-400.
- 113) Cohen PR. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and tripe palms in a man with squamous cell carcinoma of the larynx and lung. *Am J Clin Oncol* 1993; 16:268-276.

- 114) Hay YS, Jun JS, Lee SG, Park BW, Kim DR, Kim JR, Byun JH. Vascular endothelial growth factor stimulates osteoblastic cultured human periosteal-derived cells expressing vascular endothelial growth factor receptors. *Mol Biol Rep* 2011;38:1443-50.
- 115) Zhang Z, He JW, Fu WZ, Zhang CQ, Zhang Z. A novel mutation in the *SLCO2A1* gene in a Chinese family with primary hypertrophic osteoarthropathy. *Gene* 2013; 521:191-193.
- 116) Jayakar BA, Abelson AG, Yao Q. Treatment of hypertrophic osteoarthropathy with zoledronic acid: a report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:291-6.
- 117) Manger B, Chett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Nov; 10 (11):662-70
- 118) J.A. Román Ivorra. Manual SER de enfermedades reumatológicas. Capítulo 78, Sección 15. Madrid. 6ª Ed. 2014.
- 119) Muller S, Hider S, Belcher J, Helliwell T, Mallen CD. Is cancer associated with polymyalgia rheumatica. A cohort study in the General practice research database. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1769-73.
- 120) Ungprasert P, Sanguankeo A, Upala S, Knight EL. Risk of malignancy in patients with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a systematic review and metaanalysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44:366-70.
- 121) Liozon E, Loustaud V, Fauchais AL, Soria P, Ouattara B, Rhaïem K , et al. Concurrent temporal (giant cell) arteritis and malignancy: report of 20 patients with review of the literature. *J Rheumatol* 2006;333: 1606-14.
- 122) McCarty D, O'Duffy, Pearson L, Hunter JB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS·PE síndrome. *Jama* 1985;254:2763-7.
- 123) Li H, Altman R, Yao Q. RS·PE: Clinical and research development. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:49.
- 124) Origuchi T, Arima K, Kawashiri SY. High serum matrix metalloproteinase 3 is characteristic of patients with paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome. *Mod Rheumatol* 2012;22:584-88.

- 125) Yao Q, Su X, Altman RD. Is remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) a subset of rheumatoid arthritis? *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Aug;40:89-94.
- 126) Medsger TA, Dixon JA, Garwood VF. Palmar fasciitis and polyarthritis associated with ovarian carcinoma. *Ann Intern Med* 1982;96:424-31.
- 127) Manger B, Schett G. Palmar fasciitis and polyarthritis síndrome-systematic literatura review of 100 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2015.
- 128) Abie Alias, D.O. Ernesto J. Rodriguez, M.D. et al. An Updated Review of Rheumatic Manifestations of Malignancy and Anti-Neoplastic Therapy. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2012; 70(2):109-14.
- 129) Virshup AM, Saiwinski AJ. Polyarthritis and subcutaneous nodules associated with carcinoma of the pancreas. *Arthritis Rheum* 1973;16:388-95.
- 130) Selmi C, Greenspan A, Huntley A, Gershwin ME. Multicentric reticulohistiocytosis: a critical review. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:511.
- 131) Solans R, Perez Bocanegra C, Saud A, Fonollosa V, Rdrigo MJ, Armanas L, et al. Clinical significance of antinuclear antibodies in malignant diseases: association with rheumatic and connective tissue paraneoplastic síndrome- mes. *Lupus* 2004;13: 159-164.
- 132) Ideguchi H, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y. Catastrophic antiphospholipid syndrome associated with malignancies. *Lupus* 2007; 16:59-64.
- 133) Creer JM, Longley S, Edwards L. Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature review. *Medicine* 1988; 67:220.
- 134) Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Pariès J, et al. Vasculitides associated with malignancies : Analysis of sixty patients. *Arthritis and Rheumatism* 2007, 57: 1473-1480.
- 135) Solans-Laqué R, Bosch- Gil J, Pérez Bocanegra C, Seva A, Simeón C, Vilardel M. Paraneoplastic Vasculitis in Patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol* 2008;35: 1-11.
- 136) Loricera J, Calvo-Río, Ortiz-Sanjuán F, González- López M, Fernández-Llaca H, Rueda-Gotor J, et al. The Spectrum of Paraneoplastic Cutaneous Vasculitis in a Defined Population Incidence and Clinical Features. *Medicine* 2013;92: 331-343.

- 137) Yokota K, Inoue T, Akiyama Y, Kajiyama H, Asanuma Y, Arai E, et al. Acute Kidney Injury in a Patient with Polyarteritis Nodosa and Multiple Myeloma. *Intern Med* 2014;53: 263-267.
- 138) Rugienė R1, Dadonienė J, Aleknavičius E, Tikuišis R, Distler J, Schett G, et al. Prevalence of paraneoplastic rheumatic syndromes and their antibody profile among patients with solid tumours. *Clin Rheumatol.* 2011 Mar; 30(3):373-80.
- 139) Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997;337:898-909.
- 140) Müller A, Geibel A, Neumann H, Kühnemund A, Schmitt A, Böhm J, et al. Primary (AL) amyloidosis in plasma cell disorders. *Oncologist* 2006;11:824-830.
- 141) M. Castaño. Manual SER de enfermedades reumatológicas. Capítulo 76, Sección 15. Madrid. 6ª Ed. 2014.
- 142) Rosier RN, Konski A, Boros L: Bone tumors. *In* Rubin P (ed): *Clinical Oncology: A Multidisciplinary Approach for Physicians and Students*, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 509-530.
- 143) Arndt CA, Crist WM: Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med* 341:342, 1999.
- 144) Hadjipavlou A, Lander P, Srolovitz H, Enker IP: Malignant transformation in Paget's disease of bone. *Cancer* 70:2802, 1992.
- 145) Spjut HJ, Dorfman HD, Fechner RE, Ackerman LV: *Tumors of Bone and Cartilage*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1983.
- 146) Mirra JM: *Bone Tumors: Diagnosis and Treatment*. Philadelphia JB Lippincott, 1989.
- 147) Patt RB: Basic and advanced methods of pain control. *In* Rubin P (ed): *Clinical Oncology: A Multidisciplinary Approach for Physicians and Students*, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 709-733.
- 148) Murray GC, Persellin RH: Metastatic carcinoma presenting as monoarticular arthritis: A case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 23:95, 1980.
- 149) Dunne C, Illidge T: Arthritis and carcinoma. *Ann Rheum Dis* 52:86, 1993.

- 150) Kim MJ, Ye YM, Park HS, et al. Chemotherapy-related arthropathy. *J Rheumatol*. 2006 Jul;33:1364-8.
- 151) Warner E, Keshavjee al N, Shupak R, et al. Rheumatic symptoms following adjuvant therapy for breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 1997 Jun;20:322-6.
- 152) Amft N, D'Cruz D. Postchemotherapy connective tissue diseases more than just rheumatism? *Lupus*. 1996 Aug;5:255-6.
- 153) Raderer M, Scheithauer W. Postchemotherapy rheumatism following adjuvant therapy for ovarian cancer. *Scand J Rheumatol*. 1994;23:291-2.
- 154) Loprinzi CL, Duffy J, Ingle JN. Postchemotherapy rheumatism. *J Clin Oncol*. 1993 Apr;11:768-70.
- 155) Donnellan PP, Douglas SL, Cameron DA, et al. Aromatase inhibitors and arthralgia. *J Clin Oncol*. 2001 May 15;19:2767.
- 156) Moxley G. Rheumatic disorders and functional disability with aromatase inhibitor therapy. *Clin Breast Cancer*. 2010 Apr;10:144-7.
- 157) Lester J, Coleman R. Bone loss and the aromatase inhibitors. *Br J Cancer*. 2005 Aug;93 Suppl 1:S16-22.
- 158) Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 1;21:4042-57.
- 159) Hoff AO, Gagel RF. Osteoporosis in breast and prostate cancer survivors. *Oncology (Williston Park)*. 2005 Apr;19:651-8.
- 160) Vogelzang NJ, Bosl GJ, Johnson K, et al. Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med*. 1981 Sep;95:288-92.
- 161) Hansen SW, Olsen N. Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for germcell cancer: measurement of vasoconstrictor response to cold. *J Clin Oncol*. 1989 Jul;7:940-2.
- 162) Bannwarth B. Drug-induced rheumatic disorders. *Rev Rhum Engl Ed*. 1996 Nov;63:639-47.
- 163) Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, et al. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2006 Apr;26:481-8.

- 164) Aljada IS, Crane JK, Corriere N, et al. Mycobacterium bovis BCG causing vertebral osteomyelitis (Pott's disease) following intravesical BCG therapy. *J Clin Microbiol.* 1999 Jun;37:2106-8.
- 165) Adelman H, Carter JD, Ricca L, Sterrett A. Case 26. *In: Valeriano J, Bateman H, (eds): Visual Diagnosis Self-tests on Rheumatology (3rd ed). Boca Raton, FL: Merit Publishing, 2009, pp. 125-126.*
- 166) Tsukadaira A, Okubo Y, Takashi S, et al. Repeated arthralgia associated with granulocyte colony stimulating factor administration. *Ann Rheum Dis.* 2002 Sep;61:849-50.
- 167) Ioannou Y, Isenberg DA. Current evidence for the induction of autoimmune rheumatic manifestations by cytokine therapy. *Arthritis Rheum.* 2000 Jul;43:1431-42.
- 168) Nissen MJ, Fontanges E, Allam Y, et al. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Aug;44:1016-20.
- 169) Esteva-Lorenzo FJ, Janik JE, Fenton RG, et al. Myositis associated with interleukin-2 therapy in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 1995 Oct 1;76:1219-23.
- 170) Raphaele Seror, Xavier Mariette. Malignancy and the risks of Biologic Therapies. *Current Status. Rheum Dis Clin N Am* 43 (2017) 43-64.
- 171) Bologna C, Picot MC, Jorgensen C, Viu P, Verdier R, Sany J. Study of eight cases of cancer in 426 rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:97-102.
- 172) Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1740-51.
- 173) Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:617-22.
- 174) Sobral FRS. Proposta de guia para a realização de estudos não clínicos de segurança, necessários ao desenvolvimento de medicamentos antineoplásicos.

2006. [Dissertação de Mestrado na área de Vigilância Sanitária]. Brasília (DF): Universidade Federal da Bahia; 2006.
- 175) Almeida VL, Leitão A, Reina LDCB, Montanari CA, Donnici CL. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quim Nova*. 2005;28:118-29.
- 176) Silva HRM, Borges AC, Pizza M, Borsato ML, Castro HC; Luporini SM, BP. Osteossarcoma e leucemia mieloide aguda – dois casos em crianças. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2006;28:76.
- 177) Oggenovski VM, Marder W, Somers EC, Johnston CM, Farrehi JG, Selvaggi SM, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol*. 2004; 31:1763-67.
- 178) Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275–85.
- 179) Bongartz T, Warren FC, Mines D, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1177–83.
- 180) Askling J, Fahrbach K, Nordstrom B, et al. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:119–30.
- 181) Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:898–908.
- 182) Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5):CD012183.

- 183) Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, et al. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med* 2014;127:1208–32
- 184) Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum* 2011;63:1479–85.
- 185) Yazici H, Yazici Y. Are we content that risk of cancer is not appreciably increased after tumor necrosis factor inhibitor use? Comment on the article by Solomon et al. *Arthritis Rheum* 2012;64:2414 [author reply: 5].
- 186) Wu CY, Chen DY, Shen JL, et al. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis taking tumor necrosis factor antagonists: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:449.
- 187) Harigai M, Nanki T, Koike R, et al. Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population: a nationwide cohort study in Japan. *Mod Rheumatol* 2016;26(5):642–50.
- 188) Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013;72:517–24.
- 189) Mariette X, Reynolds AV, Emery P. Updated meta-analysis of non-melanoma skin cancer rates reported from prospective observational studies in patients treated with tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2012;71:e2.
- 190) Dreyer L, Mellekjaer L, Andersen AR, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNFalpha inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - a follow-up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72:79–82.
- 191) Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD008794.

- 192) van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Longterm safety of rituximab: final report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 years. *J Rheumatol* 2015;42:1761–6.
- 193) Simon TA, Smitten AL, Franklin J, et al. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1819–26.
- 194) Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R141.
- 195) Strangfeld A, Pattloch D, Herzer P, et al. Risk of cancer recurrence or new tumors in RA patients with prior malignancies treated with various biologic agents. *Arthritis Rheum* 2013;65:806.
- 196) Padmapriya Sivaraman, Stanley B. Cohen. Malignancy and Janus Kinase inhibition. *Rheum Dis Clin N Am* 43 (2017) 79–93.
- 197) Estrategia en enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.
- 198) Quadrello T, Bevan S, McGee R. Fit for Work? Musculoskeletal disorders in the Spanish Labour Market. <http://www.fitforworkeurope.eu/>.
- 199) Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Encuesta de discapacidad, autonomía personal y situaciones de dependencia. INE 2008.
- 200) European Commission. Health in the European Union. Special Eurobarometer 272e. 2007.
- 201) Benet-Travé J, Domínguez-García A, Sales-Pérez JM, Orozco-Delclós R, Salleras-Sanmartí L. In-hospital case-fatality of aged patients with hip fracture in Catalonia, Spain. *Eur J Epidemiol* 1997 Sep;13(6):681-6.
- 202) Chen HH, Huang N, Chen YM, Chen TJ, Chou P, Lee YL, et al. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study. *Annals of the rheumatic diseases* 2012.
- 203) Farquharson D, Butcher JP, Culshaw S. Periodontitis, porphyromonas, and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Mucosal immunology* 2012; 5(2):112-20.
- 204) Keller JJ, Kang JH, Lin HC. Association between ankylosing spondylitis and chronic periodontitis: A population-based study. *Arthritis & Rheumatism* 2012.

- 205) J. Galceran, A. Ameijide, M. Carulla et al. REDECAN Working Group. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol. DOI 10.1007/s12094-016-1607-9.
- 206) Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A et al. Estimaciones de la Incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (Redecan); octubre de 2014.
- 207) GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS; Accesible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- 208) Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de Defunciones. Accesible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultados&idp=1254735573175.
- 209) López-Abente G et al. Time trends in municipal distribution patterns of cancer mortality in Spain. BMC Cancer. 2014 Jul 24;14:535.
- 210) Servicios Científicos-Técnicos proporcionados por el Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad de cáncer en España (1992-2014). Accesible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/>.
- 211) Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Forman D, Comber H et al. European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <http://eco.iarc.fr>,
- 212) Servidor Interactivo de Información Epidemiológica (ARIADNA). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Accesible en: <http://ariadna.cne.isciii.es/>
- 213) WHO Cancer Mortality Database. Accesible en: <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>
- 214) Guillén-Ponce C, Serrano R, Sánchez-Heras AB. Clinical guidelines SEOM hereditary colorectal cancer. Clin Transl Oncol. 2015 Dec;17(12):962-71.
- 215) Las cifras del cáncer en España 2017. Depósito Legal: M-2172-2017. Sociedad Española de Oncología Médica.
- 216) Antonio Romero Pérez, Ana María Rivas Velasco. Sintomatología osteoarticular como manifestación inicial de enfermedad tumoral. Rev.Venez.Oncol. v.19 n.2 Caracas, Mayo 2007.

- 217) George Zakavelis, Aristomenes Kollas, Eleftherios Kampletsas et al. Aromatase inhibitors induced autoimmune disorders in patients with breast cancer: a review. *Journal of Advanced Research* (2016) 7, 719-726.
- 218) Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25:3877-83.
- 219) Donnellan PP, Douglas SL, Cameron DA, et al. Aromatase inhibitors and arthralgia. *J Clin Oncol*. 2001 May 15;19:2767.
- 220) Garcia-Saenz JA, Bermejo B, Estevez LG, et al. SEOM clinical guidelines in early-stage breast cancer 2015. *Clinical & Translational Oncology*. 2015;17:939-945.
- 221) Gavilá J, Lopez-Tarruella S, Saura C, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. *Clinical & Translational Oncology*. 2015;17:946-955.
- 222) Ruder EH, Laiyemo AO, Graubard BI, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer risk in a large, prospective cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jul;106(7):1340-50.
- 223) Flossmann E, Rothwell PM; British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007 May 12; 369 (9573): 1577-8.
- 224) Weijie Wang, Donghua Xu, Bin Wang et al. Increased Risk of Cancer in relation to Gout: A Review of Three Prospective Cohort Studies with 50,358 Subjects. *Mediators of Inflammation* 2015. 2015:680853 Epub 2015 Oct 4.
- 225) Chang Fu Kuo, She-Fen Luo, Lai-Chu-See et al. Increased risk of cancer among gout patients: A nationwide population study. *Joint Bone Spine* Vol 70, Issue 4, July 2012: 375-378.
- 226) Chen CJ, Yen JH, Chen SJ. Gout patients have an increased risk of developing most cancers especially urological cancers. *Scand J Rheumatol* 2014;43(5):385-90.
- 227) Liu X., Ji J, Forsti A. et al. Autoimmune disease and subsequent urological cancer. *J Urol* 2013 Jun; 189 (6): 2262-8.
- 228) Kuo MC, Chang SJ, Hsieh MC et al. Colchicine significantly reduces incident cancer in gout male patients: a 12 years cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015 Dec; 94 (50): e1570.

- 229) Chen CJ, Hsieh MC, Liao WT et al. Allopurinol and the incidence of bladder cancer: a Taiwan national retrospective cohort study. *Eur J Cancer Prev* 2016 May; 25 (3): 216-23.
- 230) Shih HJ, Kao MC, Tsai PS et al. Long-term allopurinol use decreases the risk of prostate cancer in patients with gout: a population based study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017 April 11.
- 231) Kishikawa J, Kawai K, Tsuno NH et al. Characteristics and prognosis of colorectal cancer associated with rheumatic disease. *Int Surg* 2015 May; 100(5): 783-9.
- 232) Prak JK, Yang JA, Ahn EY et al. Survival rates of cancer patients with and without rheumatic disease: a retrospective cohort analysis. *BMC Cancer* 2016 Jul 4; 16: 381.
- 233) Tian G, Liang JN, Wang ZY. Breast cancer risk in rheumatoid arthritis: an update meta-analysis. *BioMed Res Int* 2014; 2014:453012.
- 234) Criscitillo C, Bagnard IV, Esposito A et al. Impact of autoimmune diseases on outcome of patients with early breast cancer *Oncotarget* 2016 Aug 9; 7 (32): 5118451192.
- 235) Dell'Accio F, Sherwood J. PPAR γ /mTOR signalling: striking the right balance in cartilage homeostasis. *Ann Rheum Dis* 2015 Mar; 74 (3): 477-9.

IX.- ANEXO

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- A) EDAD: numérica (0-100)
- B) SEXO: MASCULINO (0), FEMENINO (1)
- C) TABACO: NUNCA FUMADOR (0), EX FUMADOR (>10 AÑOS) (1), FUMADOR (2)
- D) ALCOHOL: NUNCA BEBEDOR (0), EXBEBEDOR (> 10 AÑOS) (1), BEBEDOR (2)

VARIABLES CLÍNICAS

- A) ONCOLÓGICAS
 - EDAD AL DIAGNÓSTICO: NUMÉRICA (0-100)
 - SITUACIÓN ACTUAL: VIVO SIN ENFERMEDAD (0), VIVO CON ENFERMEDAD (1), FALLECIDO (2), PERDIDA DE SEGUIMIENTO (3)
 - ESTADIO: AL DIAGNÓSTICO: LOCALIZADO (0), LOCALMENTE AVANZADO RESECCABLE (1), LOCALMENTE AVANZADO IRRESECCABLE (2), METASTÁSICO (3)
 - ESTADO ACTUAL: LIBRE DE ENFERMEDAD (0), RECIDIVA LOCALIZADA RESECCABLE (1), RECIDIVA LOCALMENTE AVANZADA IRRESECCABLE (2), METASTASIS A DISTANCIA (3)
 - SÍNDROME CÁNCER HEREDITARIO: NO (0), SÍ (1)
 - TIPO DE TUMOR: MAMA (0), PULMÓN MICROCTICO (1), PULMÓN EPIDERMÓIDE (2), PULMÓN NO EPIDERMÓIDE (3), COLORRECTAL (4), VÉLIGA (5), SNC (6), ORL (7), SARCOMA ÓSEO (8), SARCOMA PARTES Blandas (9), TIROIDES (10), MESOTELIOMA (11), OVARIO (12), PIEL NO MELANOMA (13), MELANOMA (14), TESTÍCULO (15), ORIGEN DESCONOCIDO (16), PRÓSTATA (17), RENAL (18), ENDOMETRIO (19), GIST (20) HÍGADO (21), PÁNCREAS (22), VESÍCULA Y VÍAS BILIARES (23), ESÓFAGO (24), GÁSTRICO (25), CÉRVIX (26), NEUROENDOCRINOS (27)
- B) REUMÁTICAS
 - DIAGNÓSTICO REUMÁTICO PREVIO (2 AÑOS ANTES DEL CÁNCER): NO (0), SÍ (1)
 - DIAGNÓSTICO REUMÁTICO POSTERIOR AL CÁNCER: NO (0), SÍ (1)
 - SÍNDROME PARANEoplásico: NO (0), SÍ (1)
 - MANIFESTACIÓN REUMÁTICA LOCAL POR EL TUMOR O SUS MTS: NO (0), SÍ (1)
 - EFECTO SECUNDARIO DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO: NO (0), SÍ (1)
 - EFECTO SECUNDARIO DEL TRATAMIENTO REUMÁTICO: NO (0), SÍ (1)
 - DIAGNÓSTICO REUMÁTICO: ARTRALGIAS INFLAMATORIAS (0), DOLOR AXIAL INFLAMATORIO (1), POLIARTRITIS (2), MONOARTRITIS (3), ARTROPATÍA POR CRISTALES (4), NSPAP (5), RAYNAUD (6), ESPONDILOARTROPATÍA (7), ARTROPATÍA PSORIASICA (8), AR (9), LES LIKE (10), POLIMIALGIA CUTÁNEA (11), POLIMIOSITIS (12), DERMATOMIOSITIS (13), MIOPATÍA INFLAMATORIA (14), VASCULITIS (15), OSTEOPATÍA HIPERTROFICA (16), ESCLERODERMIA (17), EMT (18), POLICONDRIITIS (19), ANTIFOSFOLÍPIDO (20), SJOÖGREN (21), SARCIDOSIS (22), FASCITIS PALMAR CON POLIARTRITIS (23), PAN (24), WEGENER (25), CHURG-STRAUSS (26), PAGET (27), CRIOGLOBULINEMIA MÍKTA (28), OSTEOMALACIA OSTEOGÉNICA (29), DISTROFIA SIMPÁTICO REFLEJA (30), ERTROMIELALGIA (31).
 - DIAGNÓSTICO REUMÁTICO SINDRÓMICO: MIOPATÍA (0), CONECTIVO PATÍA (1), ARTROPATÍA (2), VASCULITIS (3), MANIFESTACIÓN CUTÁNEA DE ENFERMEDAD REUMÁTICA (4), OSTEOPATÍA HIPERTROFICA (5)
 - EVIDENCIA DE ENFERMEDAD ONCOLÓGICA AL DIAGNÓSTICO REUMÁTICO: NO (0), SÍ (1)
 - ENFERMEDAD ONCOLÓGICA EN RESPUESTA AL TRATAMIENTO AL DIAGNÓSTICO REUMÁTICO: NO (0), COMPLETA (1), PARCIAL (2), ESTABLE (3)
 - TRATAMIENTO ONCOLÓGICO AL DIAGNÓSTICO REUMÁTICO: NO (0), SÍ (1)
 - NÚMERO DE CICLOS AL DIAGNÓSTICO REUMÁTICO: 1-3 (0), 3-6 (1), 6-9 (2), 9-12 (3), MÁS DE 12 (4)
 - TIPO DE TRATAMIENTO QUE RECIBÍA AL DIAGNÓSTICO REUMÁTICO: HORMONOTERAPIA (0), RADIOTERAPIA (1), QUIMIOTERAPIA (2), MITOR (3), TKI (4), EGFR (5), ANTICUERPO MONOCLONAL (6), PROTEÍNA DE FUSIÓN (7), ANALÓGO SOMATOSTATINA (8), ALK (9), BIFOSFONATO (10), DENOSUMAB (11), HTP + RTP (12), HTP + BIF (13), HTP + DENO (13), QTF + AC (14), HTP + MITOR

- (15), QTF + FUS (16), ASS + MITOR (17), TKI + BIF (18), TKI + DENO (19), EGFR + BIF (20), TKI + DENO (21), ALK + BIF (22), ALK + DENO (23).

VARIABLES ACERCA DEL TRATAMIENTO

- A) TRATAMIENTO ONCOLÓGICO
 - NÚMERO DE LÍNEAS EN METASTÁSICO O LOCALMENTE AVANZADO IRRESECCABLE: 1 (0), 2 (1), 3 (2), MÁS DE 3 (3)
 - ADYUVANCIA: NO (0), SÍ (1)
 - HORMONOTERAPIA: NO (0), SÍ (1)
 - RADIOTERAPIA: NO (0), SÍ (1)
 - QUIMIOTERAPIA: NO (0), SÍ (1)
 - MITOR: NO (0), SÍ (1)
 - TKI: NO (0), SÍ (1)
 - EGFR: NO (0), SÍ (1)
 - ANTICUERPO MONOCLONAL: NO (0), SÍ (1)
 - PROTEÍNA DE FUSIÓN: NO (0), SÍ (1)
 - ANALÓGO SOMATOSTATINA: NO (0), SÍ (1)
 - ALK: NO (0), SÍ (1)
 - BIFOSFONATO: NO (0), SÍ (1)
 - DENOSUMAB: NO (0), SÍ (1)
 - NÚMERO DE CICLOS RECIBIDOS DE LA LÍNEA MÁS DURADERA: 1-3 (0), 3-6 (1), 6-9 (2), 9-12 (3), MÁS DE 12 (4)
 - TIPO HORMONOTERAPIA: ANTIANDRÓGENO (0), LHRR (1), ANT + LHRR (2), TAMOXIFENO (3), GHRH (4), TAM + GHRH (5), LETROZOL (6), ANASTROZOL (7), LET + GHRH (8), AN + GHRH (9), EXEMESTANO (10), FULVESTRANT (11), EXE + GHRH (12), FUL + GHRH (13), ABRATERONA (14), ENZALUTAMIDA (15), EXE + EVE (16)
 - TIPO RADIOTERAPIA: ADYUVANTE (0), NEOADYUVANTE (1), PALIATIVA (2), RADICAL (3)
 - TIPO DE FÁRMACO NO QUIMIOTERAPIA: TEMSIROLIMUS (0), EVEROLIMUS (1), AFINIBERCEPT (3), CETUXIMAB (4), PANITUMUMAB (5), ERLUTINIB (6), GEFITINIB (7), CRIZOTINIB (8), LAPATINIB (9), IMATINIB (10), REGORAFENIB (11), AXTINIB (12), SUNTINIB (13), PACOPANIB (14), SORAFENIB (15), LEVATINIB (16), CABOZANTINIB (17), DABRAFENIB (18), IPILUMUMAB (19), TAS102 (20), TRASTUZUMAB (21), PERTUZUMAB (22), RAMUCIRUMAB (23), BEVACIZUMAB (24), OCTREOTIDE (25), LANREOTIDE (26), VEMURAFENIB (27), OLAPARIB (28)
 - TIPO DE QUIMIOTERAPIA: ACICULANTES (1), ANTIMETABOLITOS FOLCO (2), ANTIMETABOLITOS PRIMIDINA (3), EPIODOFILOTOXINAS (4), ALCALOIDES VINCA (5), ANTRACICLINAS (6), SALES DE PLATINO (7), TAXANOS (8), CAMPTOTECINAS (9), INTERFERONES (10), ANTIMICROTUBULOS (11), TIPO DE ESQUEMA DE QTF: MONOTERAPIA (0), PLATINO-TAXANO (1), PLATINO-FOLATO (2), PLATINO-VINCA (3), AC (4), FAC/REC (5), TAC (6), TC (7), XELOX/FOLFOX (8), FOLFIRI (9), PLATINO-PRIMIDINA (10), PLATINO-ADRIA (11), PLATINO-GEI (12), BEP (13), PLATINO-VP16 (14)
- B) TRATAMIENTO REUMATológico
 - TRATAMIENTO REUMÁTICO: NO (0), SÍ (1)
 - DIAGNÓSTICO DE CÁNCER: ANTES DEL TRATAMIENTO REUMÁTICO (0), DESPUÉS (1), DURANTE (2)
 - NÚMERO DE MESES DE TRATAMIENTO: 1-3 (0), 3-6 (1), 6-9 (2), 9-12 (3), MÁS DE 12 (4)
 - TRATAMIENTO: METOTREXATE (0), CICLOFOSFAMIDA (1), LEFLUNOMIDA (2), CORTICÓIDE (3), ANTIPALDÍICOS (4), SALAZOPIRINA (5), AZATOPRINA (6), ANITNF (7), MICOFENOLATO (8), TOCIZUMAB (9), ABATACEPT (10), RITUXIMAB (11)
 - CURSO EVOLUTIVO PAREJO NEOPLASIA-REUMA: NO (0), SÍ (1)

