

PROYECTO DE FIN DE GRADO



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

GRADO EN MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y
TOXICOLOGÍA**

ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y NEOPLASIAS:

“Epidemiología y Factores de Riesgo”

Autor: Ramón Sánchez Muñoz.

Tutor: Dr. D Miguel Martín Asenjo.

Servicio: Medicina Interna.

Fecha: En Valladolid, mayo de 2022.

UVa

Índice de Contenidos

Resumen	1
Introducción	2
Justificación	4
Objetivos	4
Material y Métodos	5
Resultados	9
Discusión	16
Conclusiones	18
Bibliografía	19
Anexos	21

Resumen

Introducción

La asociación entre patología autoinmune y neoplasias es un tema de discusión actual. La hipótesis de que sea un vínculo bidireccional está cobrando gran importancia y muchos son los estudios que buscan describir las causas y los factores de riesgo que intervienen en este complejo entramado.

Objetivo

Describir las neoplasias que aparecen más frecuentemente entre los pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide (AR), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Esclerodermia Sistémica (ES) y Síndrome de Sjögren primario (SSp).

Metodología

Estudio observacional descriptivo. Se revisa la historia clínica de 130 pacientes del HCUV diagnosticados de AR, LES, ES y SSp y que han desarrollado una neoplasia posteriormente, extrayendo diferentes datos para su estudio estadístico.

Resultados

Las neoplasias más frecuentes en estos pacientes son las hematológicas (22.5%), destacando también las de pulmón y ginecológicas ($\approx 17\%$). En AR prevalecen los tumores de pulmón junto con los hematológicos y sorprende la importancia de los urológicos (16.9%). Las neoplasias hematológicas son las más importantes tanto en el LES y SSp. Por último, en la ES existen dos grupos fundamentales de tumores: los de pulmón y los ginecológicos (23.5%).

Conclusiones

Las neoplasias más frecuentes en los pacientes con enfermedades autoinmunes son las hematológicas. Tanto en el LES como en el SSp prevalecen las neoplasias hematológicas, mientras que en la AR y ES las de pulmón. Conocer su incidencia es necesario para poder establecer distintos métodos de cribado precoz.

Palabras Clave

Autoinmune, Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Esclerodermia, Síndrome de Sjögren, Neoplasias.

Enfermedades Autoinmunes y Neoplasias: Epidemiología y Factores de Riesgo

Introducción

Las enfermedades autoinmunes tienen su base fisiopatológica en una respuesta anormal a autoantígenos: la “autoinmunidad” o “autorreactividad”. El daño se produce por una reacción inmunitaria aberrante hacia un componente molecular corporal que debería ser reconocido como normal (autoantígeno), lo que genera inflamación y lesión celular, que puede dar lugar a alteraciones funcionales que provocan la clínica.¹

La asociación entre las enfermedades autoinmunes y el desarrollo de neoplasias está siendo muy discutida en la actualidad. En los últimos años se ha documentado la existencia de un mayor riesgo de aparición de enfermedades malignas en pacientes que padecen algunas de estas patologías como es el caso de la Dermatomiositis o el Síndrome de Sjögren primario. Esta relación no está libre de complejidad. Y esto es así debido a las diferencias en cuanto a la frecuencia, tipo de tumor, velocidad de crecimiento y momento de aparición entre los distintos grupos de enfermedades.²

Además, existe la hipótesis de que el vínculo es bidireccional. Al igual que ciertos aspectos de la enfermedad reumática pueden propiciar una transformación neoplásica, la importante respuesta inmunitaria antitumoral en el cáncer parece favorecer el desarrollo de autoinmunidad³

Los mecanismos por los cuales ciertas neoplasias malignas se presentan con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades autoinmunes que en la población general aún es desconocida. Muchos son los factores de riesgo que podrían favorecer a su aparición: fármacos inmunosupresores, infecciones, hábitos tóxicos, edad, años de desarrollo...⁴ Aun así, a día de hoy no ha podido establecerse ninguna relación.

La aparición de tumores secundaria a la patología reumatológica podría tener su base en cambios genéticos y epigenéticos que produce la inflamación crónica y la consecuente lesión tisular, además de en la terapia inmunosupresora utilizada en su control. La inmunodeficiencia que provocan ciertos fármacos favorece la aparición de ciertas neoplasias por la mayor dificultad para la eliminación de virus oncogénicos.⁵

La acumulación de esta medicación, así como su mecanismo de acción, parece tener un efecto deletéreo. Por ejemplo, uno de los más usados, el Metotrexate, es un antimetabolito, análogo estructural del ácido fólico, que inhibe la dihidrofolato reductasa. Este provoca una inhibición de la síntesis del DNA y RNA, así como interfiere en procesos de reparación celular. Aunque se han establecido muchas hipótesis sobre su posible efecto oncogénico, aún no se ha demostrado una asociación fuerte con las neoplasias.⁶ Otro ejemplo es la ciclofosfamida, un agente alquilante que produce lesión cromosómica e inmunodeficiencia, y que parece aumentar el riesgo de leucemia, cáncer de piel y otros tipos de neoplasia.⁷

Por otro lado, ciertos mecanismos relacionados con el cáncer parecen ayudar al desarrollo de enfermedades autoinmunes. Este es el caso de la fuerte inflamación oncogénica o las terapias frente al tumor (quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia).

Aunque el tipo de neoplasias más frecuentemente detectadas dependen de la patología, las que aparecen con una mayor incidencia son los tumores hematológicos, aunque también se han descrito casos de cáncer de pulmón, riñón, mama, endometrio o sistema nervioso central.⁸

La asociación entre las miopatías inflamatorias idiopáticas (dermatomiositis y polimiositis) y el desarrollo de malignidad está bien establecida desde inicios del siglo XX. De hecho, en el manejo de estas patologías se recomienda una evaluación completa en busca de una posible tumoración, sobre todo en aquellos pacientes que presentan anticuerpos frente al factor intermedio de transcripción TIF-1γ (anti-p155/144) y frente a proteínas de la matriz nuclear NXP-2 (anti-MJ o p-140). Las que aparecen con mayor frecuencia son las neoplasias ginecológicas (ovario y mama) y de pulmón.^{9,10}

En el resto de estas patologías reumatológicas, múltiples estudios sugieren una mayor prevalencia de tumores malignos, que podrían tener su causa en la disregulación del sistema inmune, sobre todo innato, que caracteriza a estas enfermedades y que se postula como pro-oncogénico.¹¹

Es por ello por lo que planteamos un estudio en el que analicemos la aparición de neoplasias en pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide (AR), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Esclerodermia sistémica (ES) y Síndrome de Sjögren primario (SSp).

Justificación

Consideramos de gran importancia en nuestro medio conocer cuáles son las neoplasias más frecuentes en cada una de las patologías reumatológicas con el fin de valorar el establecimiento de medidas de estudio temprano dirigidas al diagnóstico precoz de posibles tumores.

Además, conocer la frecuencia de ciertos factores de riesgo, tanto tradicionales como propios de las enfermedades autoinmunes, en pacientes que han desarrollado neoplasias puede ser un punto de partida para múltiples estudios que busquen establecer relaciones causa-efecto entre estos factores y la aparición de cáncer en el contexto de la autoinmunidad.

Por ello, parece justificada la realización de un estudio descriptivo en pacientes con patología autoinmune de los tipos de neoplasias más frecuentes, así como la presencia de factores de riesgo que podrían haber favorecido a su aparición.

Objetivos

- **Objetivo principal**

Describir cuáles son las neoplasias que aparecen de forma más frecuente en pacientes que han sido diagnosticados de alguna de estas cuatro patologías de carácter autoinmune: AR, LES, ES y SSp.

- **Objetivos secundarios**

- Conocer la frecuencia de ciertos factores de riesgo que la bibliografía ha relacionado con el desarrollo de neoplasias como es el caso de la edad sexo, los fármacos inmunosupresores y biológicos, los hábitos tóxicos o datos analíticos.
- Comparar la frecuencia de estos factores de riesgo entre los pacientes diagnosticados de estas cuatro enfermedades autoinmunes y con una neoplasia de aparición posterior.

Material y Métodos

Tipo de Estudio

Estudio observacional descriptivo longitudinal y retrospectivo diseñado para describir las neoplasias que aparecen en pacientes diagnosticados de enfermedades autoinmunes (Artritis Reumatoide (AR), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Síndrome de Sjögren y Esclerodermia), así como la presencia de diferentes factores de riesgo.

Ámbito de Estudio

Se lleva a cabo la revisión de la historia clínica pacientes diagnosticados de alguna de estas enfermedades autoinmunes (AR, LES, ES, SSp), en los que además se ha detectado la presencia de neoplasias del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

Población

Pacientes mayores de 18 años que estén diagnosticados de alguna de estas enfermedad autoinmunes: Artritis Reumatoide (AR), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Esclerodermia (ES) y Síndrome de Sjögren (SSp); y que además presenten algún tipo de enfermedad neoplásica.

Criterios de inclusión

1. Pacientes de ambos sexos con edad igual o mayor a 18 años diagnosticados de alguna de estas enfermedades autoinmunes y que hayan estado en seguimiento por el servicio de Medicina Interna o Reumatología del HCUV.
2. Pacientes diagnosticados de **Artritis Reumatoide** según los criterios ACR/EULAR de 2010¹², en los que una puntuación ≥ 6 es diagnóstica de AR:
 - **Afectación articular:**
 - ✓ 1 articulación grande (0 ptos), 2-10 articulaciones grandes (1 pto).
 - ✓ 1-3 articulaciones pequeñas (2 ptos), 4-10 pequeñas (3 ptos).
 - ✓ > 10 articulaciones pequeñas (5 ptos).
 - **Serología:**
 - ✓ FR y Ac anti-CCP negativos (0 ptos).
 - ✓ FR y/o Ac anti-CCP positivos bajos (< 3 VN) (2 ptos).
 - ✓ FR y/o Ac anti-CCP positivos altos (> 3 VN) (3 ptos).

- **Reactantes de fase aguda:** VSG y/o PCR elevadas (1 pto).
 - **Duración:** < 6 semanas (0 pto), ≥ 6 semanas (1 pto).
3. Pacientes diagnosticados de **Lupus Eritematoso Sistémico (LES)** según los criterios ACR/EULAR de 2019¹³. Se debe cumplir el criterio de entrada (obligatorio para el diagnóstico de LES) y, además, se requiere ≥ 1 criterio clínico y obtener mínimo 10 puntos.
- **Criterio de entrada:** ANA positivo a título ≥ 1:80.
 - **Criterios clínicos** (sólo contar la máxima puntuación de cada grupo).
 - ✓ *Constitucional:* fiebre (2 ptos).
 - ✓ *Cutáneo:* alopecia no cicatricial (2 ptos), úlceras orales (2 ptos), lupus cutáneo subagudo/discoide (4 ptos) y lupus cutáneo agudo (6 ptos).
 - ✓ *Artritis:* ≥ 2 articulaciones (6 ptos).
 - ✓ *Neurológico:* delirium, psicosis (2 ptos) y convulsiones (5 ptos).
 - ✓ *Serositis:* derrame pleuropericárdico (5 ptos) y pericarditis aguda (6).
 - ✓ *Hematológico:* leucopenia (3), trombopenia y anemia hemolítica (4).
 - ✓ *Renal:* ratio proteínas/creatinina urinario > 0.5 (4 ptos), nefritis lúpica clase II o V (8 ptos) y nefritis lúpica III o IV (10 ptos).
 - **Criterios inmunológicos.**
 - ✓ *Anticuerpos antifosfolípido:* Ac anti-cardiolipina o Ac anti-β2GP1 o Anticoagulante lúpico (2 ptos).
 - ✓ *Complemento:* C3 o C4 bajo (3 ptos), C3 y C4 bajos (4 ptos).
 - ✓ *Anticuerpos específicos de LES:* Ac anti-dsDNA o Ac anti-Sm (6 pto).
4. Pacientes diagnosticados de **Esclerodermia (ES)** según los criterios ACR/EULAR de 2013¹⁴, en los que una puntuación ≥ 9 es diagnóstica de Esclerosis Sistémica:
- **Engrosamiento de la piel proximal a la articulación MCF de las manos** (9 ptos): criterio suficiente.
 - **Engrosamiento de la piel de los dedos:** Puffy fingers (2 ptos) y esclerodactilia (distal a MCF y proximal a IFP) (4 ptos).
 - **Lesiones en pulpejo de los dedos:** úlceras cutáneas (2 ptos) y lesiones cicatriciales (“en mordedura de rata”) (3 ptos).
 - **Telangiectasias** (2 ptos).
 - **Capilaroscopia patológicas** (2 ptos).

- **Manifestación pulmonar:** hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial difusa (2 ptos).
 - **Fenómeno de Raynaud** (3 ptos).
 - **Anticuerpos específicos** (3 ptos si ≥ 1 Ac es positivo):
 - ✓ *Anticuerpos anti-centromero.*
 - ✓ *Anticuerpos anti-topoisomerasa1 (anti Scl-70)*
 - ✓ *Anticuerpos anti-RNA polimerasa III.*
5. Pacientes diagnosticados de **Síndrome de Sjögren primario** (SSp) según los criterios ACR/EULAR de 2016¹⁵, en los que una puntuación ≥ 4 es diagnóstica.
- **Presencia de anticuerpos anti-SSA/Ro** (3 ptos).
 - **Biopsia de glándula salivar menor:** sialoadenitis linfocítica focal con ≥ 1 foco/4 mm² de tejido glandular (3 ptos).
 - **Secreción salival no estimulada:** ≤ 0.1 ml/min (1 pto).
 - **Tinción conjuntival y corneal:** ≥ 5 puntos en al menos un ojo (1 pto).
 - **Test de Schirmer:** < 5 mm tras 5 minutos en al menos un ojo (1 pto).
6. Pacientes que hayan desarrollado una neoplasia después del diagnóstico de la enfermedad autoinmune y que se haya confirmado por anatomía patológica.

Criterios de exclusión

1. Pacientes en los que la neoplasia existiera de forma previa al diagnóstico de la enfermedad autoinmune.
2. Pacientes que no cumplan los criterios anteriormente descritos para diagnosticar las diferentes entidades autoinmunes.

Variables

1. Variables sociodemográficas.
 - Edad (años).
 - Sexo (varón/mujer).
2. Hábitos tóxicos: variables cualitativas nominales dicotómicas.
 - Tabaco (SI/NO).
 - Alcohol (SI/NO).

3. Antecedentes familiares: variables cualitativas nominales dicotómicas.
 - Enfermedad Autoinmune (SI/NO).
 - Neoplasia (SI/NO).
4. Tipo de neoplasia: variable cualitativa nominal no dicotómica.
5. Estadaje de neoplasia: variable cuantitativa discreta.
6. Tiempo de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad autoinmune hasta que la detección de la neoplasia: variable cuantitativa discreta.
7. Anticuerpos: variables cualitativa nominal dicotómica (SI/NO).
 - ANA.
 - ANCA.
 - Ac anti-DNA.
 - Factor Reumatoide.
 - Ac antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP).
 - Ac anti-Ro/La
8. Medicación utilizada para la enfermedad autoinmune: variable cualitativa nominal no dicotómica.

Estadística

Todos los análisis estadísticos se han realizado con el paquete estadístico SPSS-22. Las variables cualitativas se expresan como porcentajes, mientras que las cuantitativas se presentan como media (junto con la desviación estándar). Para comprobar la distribución normal de las variables se realizó una prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las comparaciones entre las variables cualitativas se realizaron mediante la prueba de la chi.cuadrado. Las comparaciones entre las variables cuantitativas se realizaron mediante la prueba de análisis de la varianza (ANOVA) con comparaciones múltiples a posteriori mediante la prueba de Bonferroni. Se consideran diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de la p fue menor de 0.05.

Aspectos Éticos

1. Permiso de la institución, centro y servicio: Sí.
2. Aprobación del Comité Ético: Sí.

Resultados

Se incluye en el estudio a 130 pacientes con una edad media de 68.94 ± 12.01 años [IC 95% 66.87-71.01] de los cuales 51 son varones (39.23%) y 79 mujeres (60.77%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). En la tabla 1 se presentan las características basales de los pacientes estudiados y su distribución en función del género.

	Total N=130	Varones=51 (39.2%)	Mujeres=79 (60.8%)	p
Edad en años (DE)	68.94 (12.0)	71.41 (10.5)	67.34 (12.7)	
Hábitos tóxicos				
Bebedores n (%)	40 (30.8)	33 (82.5)	7 (17.5)	<0.001
Fumadores n (%)	71 (54.6)	40 (56.3)	31 (43.7)	0.6
Antecedentes Familiares (AF)				
AF enf. AI n (%)	34 (26.2)	12 (35.3)	22 (64.7)	0.06
AF neoplasia n (%)	62 (47.7)	20 (32.3)	42 (67.7)	0.06
Tratamiento				
Metotrexate n (%)	55 (42.3)	22 (40.0)	33 (60.0)	0.3
Hidroxicloroquina n (%)	35 (26.9)	13 (37.1)	22 (62.9)	<0.001
Otros IS n (%)	12 (9.2)	4 (33.3)	8 (66.7)	<0.001
Biológicos n (%)	17 (13.1)	6 (35.3)	11 (64.7)	0.002
Corticoides n (%)	14 (10.8)	5 (35.7)	9 (64.3)	<0.001
Sin medicación n (%)	21 (16.2)	8 (38.1)	13 (61.9)	<0.001
Datos analíticos				
ANA n (%)	91 (70.0)	38 (41.8)	53 (58.2)	0.3
ANCA n (%)	7 (5.4)	3 (42.9)	4 (57.1)	0.3
Ac anti-DNA n (%)	23 (17.7)	10 (43.5)	13 (56.5)	0.3
FR n (%)	84 (64.6)	33 (39.3)	51 (60.7)	0.05
Ac anti-CCP (%)	36 (27.7)	19 (52.8)	17 (47.2)	0.3
Ac anti-Ro/La n (%)	24 (18.5)	7 (29.2)	17 (70.8)	<0.001

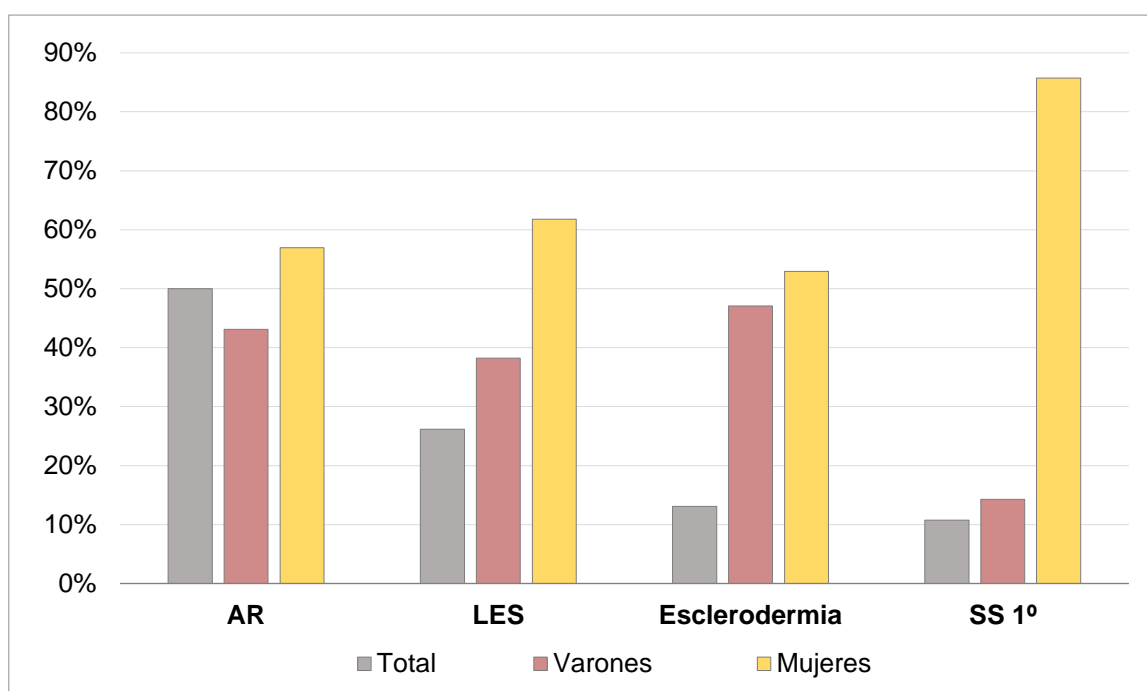
Tabla 1: Características basales de los pacientes incluidos en el estudio en función del género.

Los varones tenían una edad media superior a las mujeres (71.41 ± 10.5 vs. 67.34 ± 12.7), mostrando una mayor prevalencia de bebedores y fumadores en el grupo masculino que en el femenino. En el caso de los consumidores de alcohol, el 82.5% eran hombres ($p < 0.001$), mientras que en el grupo de fumadores, los varones suponían un 56.3%.

Alrededor de la mitad de los pacientes tienen antecedentes familiares de neoplasia (47.7%), mientras que en torno a un cuarto presentan antecedentes familiares de algún tipo de enfermedad autoinmune (26.2%). En ambos casos, la frecuencia de antecedentes familiares es mayor en las mujeres (67.7% y 64.7% respectivamente).

De todos los pacientes estudiados, el 83.85% se encuentra en tratamiento para el control de la enfermedad autoinmune, siendo el Metotrexate el fármaco más utilizado (42.3%), seguido por la Hidroxicloroquina (26.9%) y los fármacos biológicos (13.1%). Destacamos de forma significativa un mayor uso en el sexo femenino ($p \leq 0.002$).

En relación con los datos analíticos, la mayoría de los pacientes presentan ANA positivos (70%) y Factor Reumatoide positivo (64.6%). No existen diferencias significativas en el sexo en casi todos los anticuerpos, exceptuando el Factor Reumatoide (FR) ($p = 0.05$) y sobre todo, los anti-Ro/La, que son mucho más prevalentes en el sexo femenino ($p < 0.001$)



Gráfica 1: Distribución de las enfermedades autoinmunes en función del sexo.

En relación a la distribución de patologías autoinmunes que padecían los pacientes estudiados (**Gráfica 1**), la más prevalente es la Artritis Reumatoide, diagnosticada en el 50% de los pacientes. Siguiendo a la misma, en orden de prevalencia nos encontramos el Lupus Eritematoso Sistémico (26.1%), la Esclerodermia (13.1%) y el menos prevalente es el Síndrome de Sjögren Primario (10.8%).

La diferencia entre sexos en la prevalencia de estas enfermedades se refleja fundamentalmente en el Síndrome de Sjögren 1º, el cuál es mucho más prevalente en el sexo femenino (85.7%) ($p < 0.001$). De la misma forma, aunque no de forma tan marcada, es más prevalente el LES en las mujeres ($p = 0.04$). En las enfermedades restantes (AR y ES) no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos. A pesar de ello, siguiendo la tónica general, parece intuirse una mayor prevalencia en las mujeres.

Se llevó a cabo una comparación de las diferentes variables entre las 4 enfermedades autoinmunes, que se representa en la **tabla 2**. La edad media de la AR, esclerodermia y Sd. Sjögren es muy similar, siendo ligeramente superior la de la AR (71.26 ± 10.9 vs. 69.47 ± 12.3 vs. 69.93 ± 10.5). La edad media del LES es inferior al resto, siendo 63.52 ± 13.3 .

En relación a los hábitos tóxicos, casi la mitad de los pacientes estudiados con esclerodermia son bebedores (47.1 %), mientras que en la AR y LES, aproximadamente un tercio lo son. Por otro lado, la enfermedad con mayor tasa de fumadores es la esclerodermia, en torno 2 de cada 3 pacientes consumen tabaco (64.7%), seguido muy de cerca por el LES (61.8%) y la AR (52.3%). En el síndrome de Sjögren, el consumo de tóxicos es mucho menor, siendo mayor el del tabaco que el alcohol.

Aunque los antecedentes familiares de enfermedad autoinmune no reflejan grandes diferencias entre las diferentes patologías, sí lo hacen los de neoplasia. En este caso, se evidencia que en el Sd de Sjögren hay mayor prevalencia de AF de neoplasias (casi 3 de cada 4), siendo también bastante importantes en el caso de la AR (58%).

En la AR, todos los pacientes reciben medicación, siendo el fármaco más utilizado el Metotrexate. En el caso de LES, casi la totalidad de los estudiados están medicados (91.8%), y la Hidroxicloroquina es el más utilizado (64.7%). Tanto en el ES como en SSp, la mayor parte no reciben tratamiento (52.9% y 64.3% respectivamente).

	AR N=65	LES N=34	Esclerodermia N=17	Sd. Sjögren 1º N=14
Edad en años (DE)	71.26 (10.9)	63.52 (13.3)	69.47 (12.3)	69.93 (10.5)
Bebedores n (%)	20 (30.8)	11 (32.4)	8 (47.1)	1 (7.1)
Fumadores n (%)	34 (52.3)	21 (61.8)	11 (64.7)	5 (35.7)
AF enf. AI n (%)	17 (26.2)	11 (32.4)	4 (23.5)	2 (14.3)
AF neoplasia n (%)	33 (50.8)	13 (38.2)	6 (35.3)	10 (71.4)
Tratamiento				
Metotrexate n (%)	46 (70.8)	4 (11.8)	3 (17.7)	2 (14.3)
Hidroxicloroquina n (%)	12 (18.5)	22 (64.7)	0 (0.0)	1 (7.1)
Otros IS n (%)	4 (6.2)	4 (11.8)	3 (17.7)	1 (7.1)
Biológicos n (%)	14 (21.5)	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Corticoides n (%)	10 (15.4)	2 (5.9)	2 (11.8)	0 (0.0)
Sin medicación n (%)	0 (0.0)	3 (8.8)	9 (52.9)	9 (64.3)
Datos analíticos				
ANA n (%)	32 (49.2)	32 (94.1)	16 (94.1)	11 (78.6)
ANCA n (%)	1 (1.5)	4 (11.8)	2 (11.8)	0 (0.0)
Ac anti-DNA n (%)	0 (0.0)	22 (64.7)	0 (0.0)	1 (7.1)
FR n (%)	53 (81.5)	15 (44.1)	6 (35.3)	10 (71.4)
Ac anti-CCP (%)	36 (55.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ac anti-Ro/La n (%)	3 (4.6)	9 (26.5)	3 (17.7)	9 (64.3)

Tabla 2: Características basales de los pacientes en función de la enfermedad autoinmune diagnosticada.

En cada enfermedad podemos encontrarnos unos anticuerpos positivos predominantes diferentes. En el caso de la AR, 8 de cada 10 pacientes tienen FR positivo, pudiendo ser positivo también los Ac anti-CCP (55.4%) y ANA (49.2%). En el LES, casi la totalidad presentan ANA positivos y en ocasiones se acompañan de Ac anti-DNA positivos (64.7%). En la esclerodermia, los principales anticuerpos que podemos encontrar positivizados son los ANA (94.1%). Por último, la presencia de los Ac anti-Ro/La positivos es muy específico del Sd. Sjögren, donde también es muy frecuente encontrar ANA y FR positivos (78.6% y 71% respectivamente) ($p < 0.001$)

	Total N=130	Varones=51	Mujeres=79	p
Estadio I n (%)	20 (15.4)	8 (40.0)	12 (60.0)	0.003
Estadio II n (%)	44 (33.9)	14 (31.8)	30 (68.2)	<0.001
Estadio III n (%)	25 (19.2)	10 (40.0)	15 (60.0)	0.36
Estadio IV n (%)	41 (31.5)	19 (46.3)	22 (53.7)	0.31
Tiempo en años desde AI hasta Neoplasia (DE)	12.31 (8.4)	11.02 (7.6)	13.14 (8.8)	

Tabla 3: Estadía de las neoplasias y tiempo desde el diagnóstico de enfermedad autoinmune (AI) hasta la aparición de la neoplasia en función del género.

De forma general, el tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad autoinmune hasta la detección de la neoplasia por AP es de 12.31 ± 8.4 años, siendo ligeramente superior en las mujeres que en los hombres (13.14 ± 8.8 vs. 11.02 ± 7.6). En el estadiaje (**tabla 3**), no existen diferencias significativas entre los estadios, aunque parece que el estadio II y IV tienen una mayor prevalencia que el I y III. Donde sí existen diferencias estadísticamente significativas es entre los sexos, de tal manera que el diagnóstico de neoplasias en estadio I y II es mucho más frecuente en mujeres que en hombres ($p < 0.001$).

Si comparamos las diferentes enfermedades (**Anexo 1**), el tiempo hasta detectar la neoplasia es mayor en la AR (13.86 ± 9.2) y en la Esclerodermia (13.12 ± 9.0). Es en el Sd. Sjögren donde transcurre menor tiempo (7.79 ± 3.9). En la AR parece que las neoplasias se diagnostican en estadios más avanzados (III y IV), mientras que en el LES la mayor parte se encuentran en estadios iniciales en el momento del diagnóstico (I y II). En la ES y SSp no encontramos resultados significativos, pues apenas hay diferencias entre los estadios iniciales y finales.

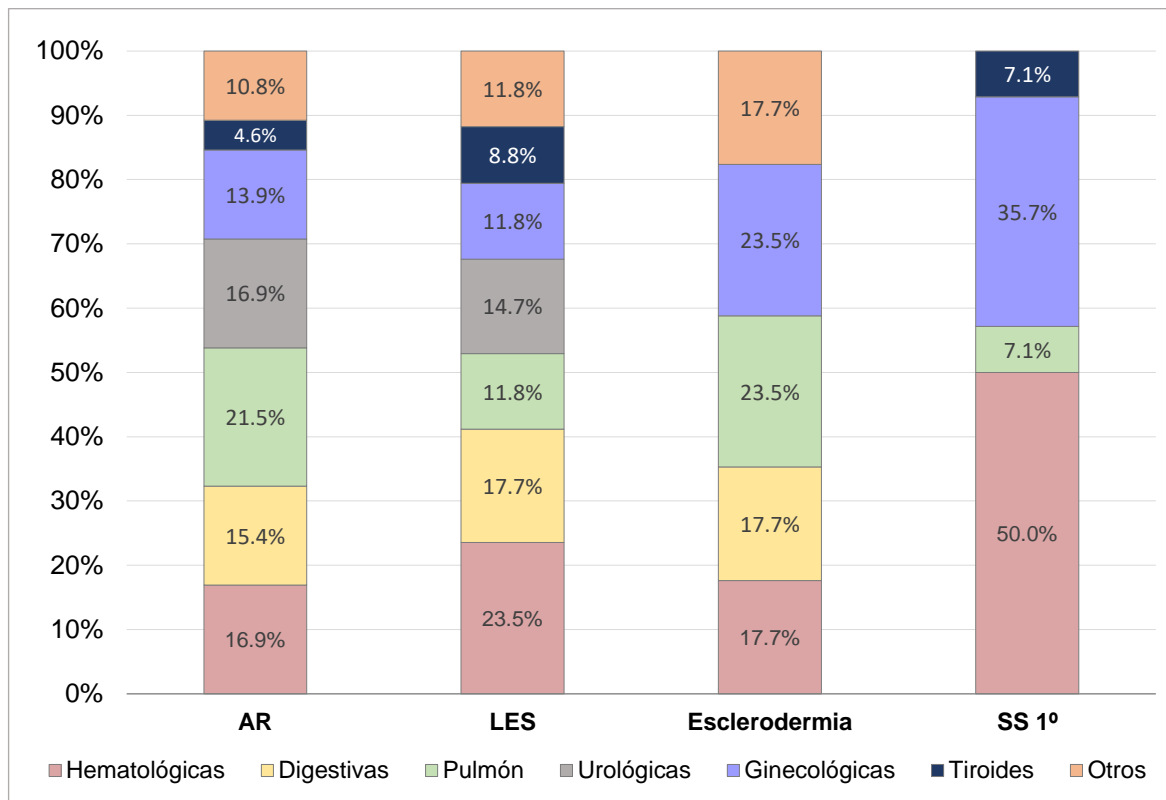
Por último, estudiaremos la distribución de las neoplasias diagnosticadas en los pacientes mediante anatomía patológica (**Tabla 4**). De forma general, las neoplasias hematológicas son las que aparecen de forma más frecuente, suponiendo 1 de cada 5 (22.5%). Se siguen de cerca por las de pulmón y las ginecológicas (17.7% y 16.9%), y un poco menos frecuentes las digestivas y urológicas (14.6% y 12.3%).

	Total N=130	Hombres=51	Mujeres=79	p
Hematológicas n (%)	29 (22.3)	11 (37.9)	18 (62.1)	<0.001
Pulmón n (%)	23 (17.7)	13 (56.5)	10 (43.5)	0.3
Ginecológicas n (%)	22 (16.9)	0 (0.0)	22 (100.0)	<0.001
Digestivas n (%)	19 (14.6)	11 (57.9)	8 (42.1)	0.3
Urológicas n (%)	16 (12.3)	9 (56.3)	7 (43.7)	0.3
Tiroides n (%)	7 (5.4)	0 (0.0)	7 (100.0)	<0.001
SNC n (%)	3 (2.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	0.01
ORL n (%)	3 (2.3)	3 (100.0)	0 (0.0)	<0.001
Piel n (%)	3 (2.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	0.01
Timo n (%)	2 (1.5)	1 (50.0)	1 (50.0)	0.5
Óseo n (%)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (100.0)	<0.001
Partes blandas n (%)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (100.0)	<0.001
Pleura n (%)	1 (0.8)	1 (100.0)	0 (0.0)	<0.001

Tabla 4: Neoplasias descritas en los pacientes y su distribución en función del género.

En los hombres, las neoplasias que se desarrollaron con mayor frecuencia son las de pulmón, apareciendo en 1 de cada 4 hombre estudiados (25.5%). También son de gran importancia las neoplasias hemotológicas y digestivas, que suponen cada una un 21.6%, y las urológicas (17.6%). Estos grupos completan casi un 90% de las neoplasias que aparecen en el género masculino estudiado.

En las mujeres, hay 3 grupos que suponen la mayor parte de las neoplasias descritas: las ginecológicas (el más frecuente, en un 27.8%), las hematológicas (22.8%) y las de pulmón (12.7%). Aunque estas suponen ya más del 60% de las pacientes hay otros 3 grupos que tienen cierta importancia (digestivas, urológicas y tiroides).



Gráfica 2: Distribución de los principales grupos de neoplasias en función de la enfermedad autoinmune.

La distribución de los grupos de neoplasias en función de la enfermedad autoinmune se representa en la **Gráfica 2** y **Anexo 2**. En la AR observamos que hay 5 grupos de neoplasias que suponen casi la totalidad de los tumores diagnosticados. Las más prevalentes son las de pulmón (21.5%), seguidas por las hematológicas y urológicas (16.9% cada una), las digestivas (15.4%) y las ginecológicas (13.9%).

En el segundo grupo, el LES, fundamentalmente destacan las neoplasias hematológicas apareciendo en casi en 1 de cada 4 pacientes con esta patología. El segundo grupo más frecuente de neoplasias son las digestivas (17.7%), seguidas por las urológicas (14.7%), ginecológicas y de pulmón (11.8% cada una).

En el caso de la esclerodermia hay dos grupos bien diferenciados que suponen casi el 50% de todas las neoplasias: las de pulmón y las ginecológicas (23.5% cada una). Los tumores digestivos y hematológicos también tienen gran importancia (17.7%).

Por último, la mitad de los pacientes diagnosticados con el SSp presentan neoplasias hematológicas, siendo este el grupo más prevalente ($p < 0.001$). También tiene importancia, aunque en menor medida, las neoplasias ginecológicas ($> 30\%$).

Discusión

A pesar de que se ha reconocido que ciertas patologías autoinmunes (como la dermatomiositis) presentan tasas más altas de malignidad, múltiples enfermedades reumatológicas parecen asociarse con algún tipo particular de cáncer.

Ningún ensayo ha podido demostrar una asociación entre los factores sociodemográficos y la malignización. En nuestro estudio, la prevalencia es mayor en mujeres, pero hay que tener en cuenta que estas enfermedades son más frecuentes en el sexo femenino. Además, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en cuanto a factores de riesgo y su presencia en ninguna de estas patologías. Es por ello por lo que no podemos afirmar que la presencia de neoplasias en pacientes afectados de enfermedad autoinmune sea consecuencia del tratamiento de las mismas.

La literatura describe un riesgo aumentado de neoplasias hematológicas y, en menor medida, de pulmón en pacientes con AR. En nuestra muestra encontramos una mayor prevalencia de los tumores de pulmón que de hematológicos, que se presentan con la misma frecuencia que los urológicos, que no tuvieron alta incidencia en los sujetos de estos estudios.¹⁶ Esta alta incidencia de tumores urológicos en nuestra base de datos pone de manifiesto la utilidad de sedimentos de orina como cribado diagnóstico de los pacientes con AR, por lo que se podría plantear al menos su realización anual, especialmente en los pacientes con más de 10 años de evolución de la enfermedad. Hasta ahora se incidía especialmente en los pacientes que habían recibido terapia con ciclofosfamida, sin embargo nuestro estudio pone de manifiesto una alta incidencia de neoplasia en pacientes que no han recibido dicho tratamiento.

La mayoría de casos descritos durante los últimos años de AR que desarrollan neoplasias hematológicas hablan de una posible asociación con el uso de Metotrexate, sobre todo basándose en la regresión que se produce una vez que se retiran.¹⁷ Si tenemos en cuenta que el 70% de los pacientes con AR y neoplasias de nuestro estudio están siendo tratados con MTX, no parece en discordancia con los datos descritos por la literatura.

A favor de las hipótesis de que la inflamación crónica existente en la AR podría favorecer el desarrollo de malignidad, ciertos estudios han demostrado que pacientes en tratamiento con los corticoides crónicos tienen una menor frecuencia de neoplasias.¹⁸

En nuestro estudio, únicamente un 15% está en tratamiento con corticoesteroides, por lo que aunque no se puede confirmar esta hipótesis, si creemos que son necesarios más estudios que lo confirmen. Los corticoides son la base del tratamiento de las enfermedades reumatológicas, especialmente en el inicio de las mismas, pero la alta incidencia de efectos secundarios tras el tratamiento prolongado, hace que su retirada sea una prioridad en los facultativos que atienden estas patologías.

En los pacientes con LES, encontramos que las neoplasias hematológicas son las más prevalentes, tal como aseguran los diferentes estudios publicados. Algunos de los mismos ponen de manifiesto que en el LES, una corta evolución de la enfermedad se podría relacionar con el desarrollo de linfoma, mientras que los tumores de pulmón y digestivos podrían aparecer de forma más tardía (tras 15 años de seguimiento). En nuestro estudio el tiempo medio desde el diagnóstico del LES hasta el de la neoplasia es de 10.8 años, probablemente condicionado por la alta presencia de neoplasias hematológicas.¹⁹

Centrándonos en la Esclerodermia (ES), múltiples estudios recientes de cohortes demuestran un mayor riesgo de padecer cáncer en pacientes con esta patología. En consonancia con los resultados que obtenemos en nuestra muestra, se habla de una mayor incidencia de cáncer de pulmón de forma global. Además, coincidiendo con los dos siguientes grupos más prevalentes en nuestro estudio, inicialmente se postularon las neoplasias ginecológicas y las hematológicas como las siguientes en frecuencia. Esto parece estar en relación con la prevalencia de los mismos en el país estudiado.²⁰

Un estudio de cohortes realizado en Australia demuestra dos picos de incidencia de neoplasias en pacientes con ES. Uno de ellos al inicio de la enfermedad, y otro a los 8.1 años (DE 14.7) del diagnóstico de la enfermedad. En nuestro estudio obtenemos un tiempo medio desde el diagnóstico de la ES al de la neoplasia en el rango descrito: 13.1 (DE 9).²¹ Además, en este estudio y, en consonancia con la literatura publicada, no se demuestra asociación de los factores de riesgo tradicional (tabaco, alcohol, medicación inmunosupresora) con la neoplasia. Esto está a favor de nuestro estudio, donde no se demuestra mayor frecuencia de estos factores de riesgo en nuestros pacientes.²²

En cuanto al Síndrome de Sjögren primario (SSp), un meta-análisis reciente ha demostrado un mayor riesgo de desarrollo de neoplasias hematológicas (RR 13.8). Esto parece observarse en los resultados de nuestro estudio, en el que la mitad de los pacientes con SSp habían desarrollado un tumor linfoproliferativo.

Algunos estudios reportan como factor predictor del desarrollo de neoplasias, sobre todo LNH, el tiempo medio desde el diagnóstico del SSp hasta el tumor, y describen que varía entre los 6 y 8 años²³. Esto concuerda con el grupo de pacientes, pues llevaban una media de 7.79 años de evolución cuando se diagnosticó la neoplasia.

Se han descrito diferentes factores de riesgo, tanto clínicos como analíticos, que parecen favorecer la aparición de tumores en el SS. Destacamos la positividad de Ac anti-Ro/La y la negativización del FR.²⁴ En el grupo de pacientes con SSp, más de un 64% presentan unos anti-Ro/La positivos, lo que no contradice a la literatura.

Este estudio es representativo de pacientes con AR, LES, ES y SSp afectados de neoplasias. Presenta como principal limitación que se trata de un estudio descriptivo, por lo que no puede utilizarse para establecer relación entre las distintas patologías estudiadas. Sin embargo, nos permite ver una distribución distinta de las neoplasias en los pacientes con enfermedades autoinmunes que en la población general, donde predominan las neoplasias de mama y pulmón. Otra limitación evidente es la exclusión de las dermatomiositis del estudio. Aunque puede suponer un sesgo, creemos que en esta caso actuarían más como un factor de confusión, pues la presencia de dermatomiositis es, en sí, una entidad paraneoplásica.

Conclusiones

- Las neoplasias más frecuente en pacientes diagnosticados de enfermedades autoinmunes son las hematológicas.
- Tanto en el LES como en el SSp prevalecen las neoplasias hematológicas, mientras que en la AR y ES las de pulmón.
- No se pudo establecer una relación estadísticamente significativa entre factores de riesgo y ciertos tumores en pacientes con estas patologías.
- Conocer las neoplasias que aparecen de forma más frecuente nos orienta hacia el establecimiento de medidas de diagnóstico precoz en aquellos pacientes que se diagnostiquen de patología reumatológica.
- Los tumores urológicos tienen alta incidencia en los pacientes con AR, por lo que podría ser interesante implementar un cribado diagnóstico anual en estos pacientes basado en un sedimento de orina.

Bibliografía

- ¹ Smith DA, Germolec DR. Introduction to immunology and autoimmunity. *Environ Health Perspect.* 1999;107(5):661-5
- ² Shah AA, Cappelli LC. The relationships between cancer and autoimmune rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(1):1-21.
- ³ Cervera R. Epidemiología y significado de las enfermedades autoinmunes en medicina. *Med Integral.* 2001;38(3). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-pdf-13016396>
- ⁴ Betancur A, Arias X, Cárdenas JF, Villegas J, Ramírez LA, Uribe O, et al. Enfermedad autoinmune y neoplasias. *Rev CES Med.* 2006; 20 (2):27-34.
- ⁵ Masetti R, Tiri A, Tignanelli A, Turrini E, Argentiero A, Pession A, et al. Autoimmunity and cancer. *Autoimmunity Reviews.* 2021;20(9):1-8.
- ⁶ Jiménez JH, Lucumí A. Daños citogenéticos generados por el uso de Metotrexate para el tratamiento de la AR. *Rev OFIL.ILAPHAR.* 2020;30(3):233-238. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-714X2020000300233
- ⁷ Clowse MB, McCune WJ. General toxicity of cyclophosphamide in rheumatic diseases. En: Furst DE, Curtis MR, eds. *UpToDate* [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2020. [Updated 13/08/20; citado 10/04/22]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
- ⁸ Shah AA, Capelli L. Malignancy and rheumatic disorders. En: Schur PH, Romain PL, eds. *UpToDate* [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2022. [Updated 03/03/2022; citado 14/04/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
- ⁹ Di Rollo D, Abeni D, Tracanna M, Capo A, Amerio P. Cancer risk in dermatomyositis: a systematic review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol* 2014;149(5):527-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24975953/>
- ¹⁰ Waldman R, DeWane ME, Lu J. Dermatomyositis: Diagnosis and treatment. *Journal Amer Academ Dermatol.* 2020; 82(2): 283-96. [Consultado 10/04/2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31279813/>
- ¹¹ Giat E, Ehrenfeld M, Schoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases. *Auto Reviews.* 2017;16(10):1049-57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28778707/>
- ¹² Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology (ACR)/ European League Against Rheumatism collaborate initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(9):2569-81.

- ¹³ Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2019; 71(9):1400-12.
- ¹⁴ Van Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborate initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(11):1747-55.
- ¹⁵ Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrom. *Arthritis Rheum.* 2017; 69(1):35-45.
- ¹⁶ Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthrit Res Ther.* 2015;17(1): 212.
- ¹⁷ Serra MA, Landrian A, Ibis A, Reyes Y, Aranguren O, I Herrera Y. Lupus Eritematoso Sistémico y Linfoma no Hodgkin de células T. Presentación de caso y revisión de la literatura. *Rev Cuba Reumatol.* 2016;18(1):1-5.
- ¹⁸ Egiziano G, Bernatsky S, Shah AA. Cáncer y autoinmunidad: aprovechamiento de cohortes longitudinales para investigar el vínculo. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016; 30(1):53-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4947510/>
- ¹⁹ Björnadal L, Löfström B, Yin Li, Lundberg IE, Ekbom A. Aumento de la incidencia de cáncer en una cohorte sueca de LES. *Scan J Reumatolog.* 2002;31(2):66-71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12109649/>
- ²⁰ Weeding E, Casciola-Rosen L, Shah AA. Cancer and Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2020;46(3):551-564.
- ²¹ Morrisroe K, Hansen D, Huz M, Stevens W, Sahhar J, Ngian GS, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of cancer in Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(11):1625-1635. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31539207/>
- ²² Nikpou M y Morrisroe K. Cancer and Scleroderma: recent insights. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(6):479-487. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002949/>
- ²³ Diez C, Lema JM, Álvarez N, Atanes A, De Toro FJ, Pinto JA. Current aspects of Sjögren's syndrome: etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2010;11(2):70-76.
- ²⁴ Benítez Y, Solis U, Armas A, Armas Y. Asociación entre el Síndrome de Sjögren y la enfermedad tumoral: a propósito de un caso. *AMC.* 2016;20(2):219-27. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v20n2/amc150216.pdf>

Anexos

Anexo 1

	AR	LES	Esclerodermia	SS 1º
Estadío I n (%)	8 (12.3)	11 (32.4)	0 (0.0)	1 (7.1)
Estadío II n (%)	14 (21.5)	15 (44.1)	9 (52.9)	6 (42.9)
Estadío III n (%)	20 (30.8)	3 (8.8)	0 (0.0)	2 (14.3)
Estadío IV n (%)	23 (35.4)	5 (14.7)	8 (47.1)	5 (35.7)
Tiempo años desde AI hasta Neoplasia (DE)	13.86 (9.2)	10.79 (7.1)	13.12 (9.0)	7.79 (3.9)

Anexo 1: Estadaje de las neoplasias y tiempo desde el diagnóstico de enfermedad autoinmune (AI) hasta la aparición de la neoplasia en función de la enfermedad autoinmune.

Anexo 2

	AR	LES	Esclerodermia	SS 1º
Hematológicas n (%)	11 (16.9)	8 (23.5)	3 (17.7)	7 (50.0)
Digestivas n (%)	10 (15.4)	6 (17.7)	3 (17.7)	0 (0.0)
Pulmón n (%)	14 (21.5)	4 (11.8)	4 (23.5)	1 (7.1)
Urológicas (%)	11 (16.9)	5 (14.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ginecológicas n (%)	9 (13.9)	4 (11.8)	4 (23.5)	5 (35.8)
Tiroides n (%)	3 (4.6)	3 (8.9)	0 (0.0)	1 (7.1)
ORL n (%)	2 (3.1)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
SNC n (%)	2 (3.1)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Piel n (%)	2 (3.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
Timo n (%)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (5.9)	0 (0.0)
Óseas n (%)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partes Blandas n (%)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pleura n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)

Anexo 2: Neoplasias descritas en los pacientes y su distribución en función de la enfermedad autoinmune.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y NEOPLASIAS: "EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO"



Autor: Ramón Sánchez Muñoz
Tutor: Dr. Miguel Martín Asenjo

Servicio: Medicina Interna del HCUV
Proyecto de FIN DE GRADO Medicina 2021/22



Universidad de Valladolid

INTRODUCCIÓN

El vínculo entre las enfermedades autoinmunes y las neoplasias es un tema muy discutido en la actualidad. La hipótesis de que esta **relación es bidireccional** está cobrando importancia: la inflamación crónica en estas patologías podría propiciar la malignización, y la fuerte respuesta antitumoral parece favorecer la autoinmunidad.

OBJETIVOS

- **Describir** las neoplasias más frecuentes en pacientes diagnosticados de AR, LES, ES y SSp.
- **Comparar** la frecuencia de los grupos de neoplasias en cada una de las 4 enfermedades.
- **Conocer** la frecuencia de ciertos factores de riesgo, tradicionales o propios de la enfermedad autoinmune.

MÉTODOS Y MATERIALES

Estudio observacional descriptivo. Se extraen datos de interés para su análisis estadístico de la historia clínica de 130 pacientes del HCUV diagnosticados de AR, LES, ES o SSp y que han desarrollado una neoplasia posterior.

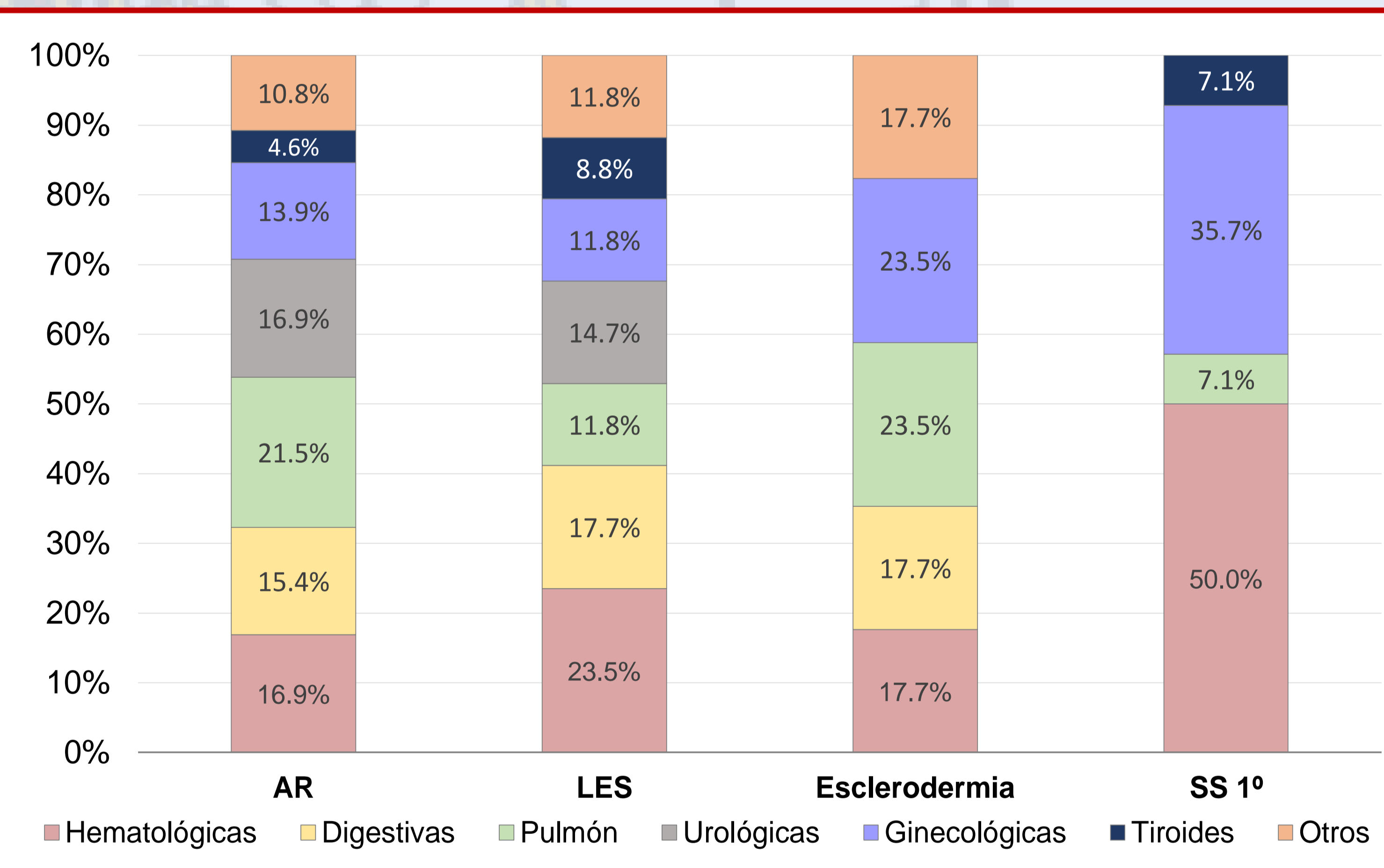
CONCLUSIONES

- Las neoplasias más prevalentes en patología autoinmune son las **hematológicas**. En LES y SSp prevalecen las hematológicas, mientras que en la AR y ES las de pulmón.
- No se pudo demostrar asociación estadísticamente significativa con ningún factor de riesgo.
- Conocer las neoplasias más prevalentes orienta al uso de **medidas de diagnóstico precoz**.
- Debido a la gran prevalencia de tumores urológicos en la AR, sería interesante aplicar **screening anual** mediante sedimento de orina, sobre todo si más de 10 años de evolución.

RESULTADOS

	AR N=65	LES N=34	ES N=17	SSp N=14
Edad en años (DE)	71.26 (10.9)	63.52 (13.3)	69.47 (12.3)	69.93 (10.5)
Bebedores n (%)	20 (30.8)	11 (32.4)	8 (47.1)	1 (7.1)
Fumadores n (%)	34 (52.3)	21 (61.8)	11 (64.7)	5 (35.7)
AF enf. AI n (%)	17 (26.2)	11 (32.4)	4 (23.5)	2 (14.3)
AF neoplasia n (%)	33 (50.8)	13 (38.2)	6 (35.3)	10 (71.4)
Tratamiento				
Metotrexate n (%)	46 (70.8)	4 (11.8)	3 (17.7)	2 (14.3)
Hidroxicloroquina n (%)	12 (18.5)	22 (64.7)	0 (0.0)	1 (7.1)
Otros IS n (%)	4 (6.2)	4 (11.8)	3 (17.7)	1 (7.1)
Biológicos n (%)	14 (21.5)	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Corticoides n (%)	10 (15.4)	2 (5.9)	2 (11.8)	0 (0.0)
Sin medicación n (%)	0 (0.0)	3 (8.8)	9 (52.9)	9 (64.3)
Datos analíticos				
ANA n (%)	32 (49.2)	32 (94.1)	16 (94.1)	11 (78.6)
ANCA n (%)	1 (1.5)	4 (11.8)	2 (11.8)	0 (0.0)
Ac anti-DNA n (%)	0 (0.0)	22 (64.7)	0 (0.0)	1 (7.1)
FR n (%)	53 (81.5)	15 (44.1)	6 (35.3)	10 (71.4)
Ac anti-CCP (%)	36 (55.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ac anti-Ro/La n (%)	3 (4.6)	9 (26.5)	3 (17.7)	9 (64.3)

Tabla: Características basales en función de la enfermedad autoinmune



Gráfica: Distribución de los grupos de neoplasias en función de la enfermedad autoinmune.

¹ Masetti R, Tiri A, Turrini E, Argentiero A, Pession A, et al. Autoimmunity and cancer. Autoimmunity Reviews. 2021;20(9):1-8

² Shah AA, Capelli LC. The relationships between cancer and autoimmune rheumatic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2020;34(1):1-21.

³ Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC. Incidence of malignancy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Arthr Res Ther. 2015;17(1):212.