



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

Prevalencia de Patología Reumática  
en Pacientes Oncológicos del Área II  
de Salud de la Región de Murcia.

**D.<sup>a</sup> María Rosario Oliva Ruiz**

**2022**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**PREVALENCIA DE PATOLOGÍA REUMÁTICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS  
DEL ÁREA II DE SALUD DE LA REGIÓN DE MURCIA.**

Memoria presentada para optar al grado de Doctora por:

**María Rosario Oliva Ruiz.**

Directores:

**María Josefa Moreno Martínez.**

**Manuel José Moreno Ramos.**

2022.



Quiero agradecer y dedicar este trabajo a las dos personas que lo han hecho posible,

A Manolo, mi amigo y tutor, excelente médico y mejor persona.

A Mariajo, MJ, mi resi mayor, mi guía desde el primer instante que asomé por el servicio, mi apoyo en todo este camino y en muchos otros, mi amiga y familia.

Y a todos aquéllos que de algún modo u otro han tenido que sufrirme a lo largo de todos estos meses.





UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

D<sup>a</sup>. María José Moreno Martínez, Doctora de Universidad del Área de Medicina en el Departamento de MEDICINA INTERNA, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "PREVALENCIA DE PATOLOGÍA REUMÁTICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS DEL ÁREA II DE SALUD DE LA REGIÓN DE MURCIA", realizada por D<sup>a</sup>. MARIA ROSARIO OLIVA RUIZ, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 20 de MAYO de 2022

Mod: T-20







UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

D. MANUEL JOSÉ MORENO RAMOS, Doctor de Universidad del Área de REUMATOLOGÍA en el Departamento de MEDICINA INTERNA, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "PREVALENCIA DE PATOLOGÍA REUMÁTICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS DEL ÁREA II DE SALUD DE LA REGIÓN DE MURCIA.", realizada por D<sup>a</sup>. ROSARIO OLIVA RUIZ, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Manuel José Moreno Ramos".

En Murcia, a 20 de MAYO de 2022

Mod:T-20



# ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
1. PATOLOGÍA REUMÁTICA. CONCEPTOS GENERALES. ....	6
1.1 DOLOR.....	6
1.2 DOLOR ONCOLÓGICO.....	8
1.3 AFECTACIÓN MUSCULOESQUELÉTICA. CONCEPTOS GENERALES. ....	9
1.4 AFECTACIÓN MUSCULOESQUELÉTICA ASOCIADA A TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS.....	10
1.5. ENFERMEDADES AUTOINMUNES REUMÁTICAS ASOCIADAS A TRATAMIENTO ONCOLÓGICO. .	14
1.6. AFECTACIÓN DEL METABOLISMO ÓSEO: OSTEOPOROSIS. ....	18
1.7 FATIGA. ....	23
1.8 SÍNDROME FIBROMIÁLGICO. ....	25
1.9. CALIDAD DE VIDA.....	26
1.10. ALTERACIÓN DEL SUEÑO.....	27
<b>II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	<b>29</b>
<b>III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b> .....	<b>30</b>
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>31</b>
4.1. PACIENTES .....	31
4.1.1. Criterios de inclusión:.....	31
4.1.2. Criterios de exclusión: .....	31
4.2. METODOLOGÍA.....	31
4.2.1. Variables .....	31
4.2.2. Análisis estadístico.....	41
4.3. MEDIOS Y RECURSOS MATERIALES. ....	41
<b>V. RESULTADOS</b> .....	<b>42</b>
5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	42
5.2. PREVALENCIA DE PATOLOGÍA REUMÁTICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.....	48
5.2.1. ARTROMIALGIAS. ....	48
5.2.2. PATOLOGÍA REUMÁTICA.....	52
5.3. RELACIÓN EXISTENTE ENTRE TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS Y CALIDAD DE VIDA. ....	57
<b>VI. DISCUSIÓN</b> .....	<b>59</b>
<b>VII. CONCLUSIONES</b> .....	<b>66</b>
<b>VIII. ANEXOS</b> .....	<b>67</b>
<b>IX. ABREVIATURAS</b> .....	<b>79</b>
<b>X. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>83</b>



## I. INTRODUCCIÓN.

Las manifestaciones reumáticas asociadas a procesos neoplásicos están bien documentadas, sin embargo, son en su mayoría series de casos clínicos. Dichas manifestaciones pueden aparecer en el contexto del propio proceso paraneoplásico o tras recibir el tratamiento oncológico. Para su diagnóstico son precisos tanto su sospecha, como un adecuado conocimiento de la clínica reumatológica y oncológica. Actualmente no existen trabajos en los que se aborden dichas manifestaciones musculoesqueléticas desde distintas perspectivas al mismo tiempo (impacto sobre la calidad de vida y el metabolismo óseo, relación con patología autoinmune subyacente, entre otros).

Los pacientes con cáncer presentan múltiples síntomas musculoesqueléticos relacionados con el tratamiento oncológico que se les aplica. Uno de los artículos más relevantes que afronta este tema es el publicado por Loprinzi et al<sup>(1)</sup>.

Las artromialgias suceden en un tercio de las pacientes tratadas con inhibidores de la aromatasa<sup>(2)</sup>, por mecanismos aún desconocidos. Además, dichos fármacos tienen un papel, junto con el tratamiento antiandrogénico empleado en el cáncer de próstata, en la disminución de la densidad mineral ósea de estos pacientes<sup>(3-5)</sup>. Al igual, se han descrito manifestaciones reumáticas inflamatorias como la artritis seronegativa<sup>(2,6-19)</sup> o el desarrollo de conectivopatías, como el lupus eritematoso sistémico o vasculitis, tras recibir tratamiento con quimioterapia y/o inmunoterapia<sup>(2,10)</sup>.

El dolor es uno de los mayores problemas del paciente oncológico<sup>(20,21)</sup>, presentándose en un 30% de los casos al diagnóstico y pudiendo aumentar hasta el 65-85% cuando la enfermedad progresa<sup>(20)</sup>. Junto con la astenia, observada en el 61% de los casos<sup>(22)</sup>, ambos afectan tanto a la calidad de vida como al sueño de estos pacientes<sup>(23-26)</sup>. La alteración en la calidad de vida y el sueño, la presencia de dolor y la astenia, se han visto relacionados con el desarrollo de síndrome fibromiálgico en los pacientes con cáncer<sup>(27-29)</sup>.

# 1. PATOLOGÍA REUMÁTICA. CONCEPTOS GENERALES.

La patología reumática es el término que engloba a una amplia batería de enfermedades relacionadas con el aparato locomotor, como la artrosis, y las originadas por la alteración del sistema inmune, como el lupus eritematoso sistémico o la dermatomiositis<sup>(30)</sup>.

Su desarrollo suele deberse a múltiples factores, como el genético, ambiental, infeccioso, hábito enólico, tabaquismo y/o mala higiene oral entre otros<sup>(30)</sup>.

Los síntomas de la patología reumática son variados y pueden ir desde la artritis o el dolor, como los más reconocidos, hasta afectar a cualquier órgano o sistema.

## 1.1 DOLOR.

El dolor, según la definición de la International Association for the Study of Pain (IASP), es una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial<sup>(31)</sup>.

Según su duración temporal, el dolor se clasifica en agudo y crónico (tabla 1): **Agudo**, cuando su inicio es repentino, de duración breve en el tiempo y con remisión tras desaparecer la causa que lo provoca; mientras que el **crónico** es aquel cuya duración es superior a tres meses. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se subdivide en 7 grupos: primario, postquirúrgico/postrumático, neoplásico, neuropático, visceral, musculoesquelético, orofacial y cefalea<sup>(32)</sup>.

	AGUDO	CRÓNICO
	Es un síntoma con función biológica	Es una enfermedad en sí, no cumple una función biológica
<b>CAUSA</b>	Lesión tisular real o potencial	Lesión tisular real, perpetuado por otros factores
<b>INTENSIDAD</b>	Proporcionado	Desproporcionado
<b>ASOCIADO A</b>	Ansiedad	Depresión
<b>EVOLUCIÓN</b>	Transitorio	Permanente/recurrente
<b>RESPUESTA TRATAMIENTO</b>	Buena	Irregular

**Tabla 1. Diferencias entre dolor agudo y crónico. Modificado del Manual del dolor de la Sociedad Gallega del dolor y cuidados paliativos<sup>(33)</sup>.**

Según su mecanismo fisiopatológico, el dolor se clasifica en nociceptivo y neuropático. Nociceptivo es el desencadenado tras la activación fisiológica de los nociceptores, puede ser somático o visceral; caracterizado por la locognosia y la capacidad de ser referido. Mientras que el dolor neuropático es el ocasionado por una lesión en el sistema nervioso central y/o periférico<sup>(33,34)</sup>.

Si nos referimos a su curso evolutivo, el dolor puede ser continuo, si está presente a lo largo del día, o episódico, si en el transcurso del día existen periodos sin dolor. Éste a su vez puede ser intermitente, incidental o de fallo final de dosis<sup>(33)</sup>.

Respecto a la evaluación del dolor, ésta se realiza empleando diversas técnicas entre las que se incluyen tanto una evaluación subjetiva como objetiva<sup>(33)</sup>:

- La evaluación subjetiva, compuesta por la historia clínica, autoinformes y autorregistros: los **autoinformes** recogen información sobre el dolor a través de dos escalas; la escala de valoración *unidimensional* (escala de caras de Wong-Baker, escala verbal, escala numérica y escala visual analógica) y la escala *multidimensional* (cuestionario de dolor de McGill, índice de Lattinen, Brief Pain Inventory, inventario multidimensional del dolor de West Haven-Yale, cuestionario de afrontamiento ante el dolor crónico y cuestionarios de evaluación de factores relacionados con el dolor)<sup>(33)</sup>. Los **autorregistros** recogen la información del dolor en el momento en el que ocurre éste, ejemplo de este tipo de registro son los diarios de dolor<sup>(33)</sup>.

- En la *evaluación objetiva* un observador independiente valora y registra las respuestas fisiológicas ante el dolor <sup>(33)</sup>.

## 1.2 DOLOR ONCOLÓGICO.

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes oncológicos. Su prevalencia es de hasta un 90% en la fase final de la enfermedad, frecuentemente relacionada con la progresión de la enfermedad, y afecta a la calidad de vida (CV) del paciente<sup>(35)</sup>.

Respecto a la fisiopatología del dolor oncológico, se origina a respuestas inflamatorias sistémicas y locales en las que se produce liberación de citoquinas proinflamatorias que favorecen la transmisión del dolor<sup>(35)</sup>.

Otras causas de dolor oncológico son los tratamientos. La quimioterapia (QT) origina liberación de citoquinas y la radioterapia (RDT) produce fibrosis de los tejidos, ambas pueden dañar estructuras microvasculares y nerviosas, contribuyendo a la sensibilización central<sup>(35)</sup>.

Según la fisiopatología descrita, el dolor oncológico puede ser *neuropático*, si se afectan estructuras nerviosas, y *visceral* si afecta a éstas y les ocasiona dilatación o espasmo y *somático*. Por tanto, el dolor en los pacientes oncológico es debido al tumor propiamente dicho en torno a un 78%, al tratamiento en un 19% y el resto a otras causas, como por ejemplo la postquirúrgica<sup>(36)</sup>.

El dolor también se puede extender más allá de la zona tratada, es decir, generalizarse, e incluso llegar a cronificarse. Estos supuestos, se han estudiado sobretodo en el cáncer de mama, donde 2/3 de las pacientes intervenidas desarrollan dolor crónico. Ocurriendo con mayor frecuencia en las pacientes con presencia previa de dolor al tratamiento oncológico (QT, RDT y cirugía), en cirugías conservadoras de mama y en las que precisan linfadenectomía.

También se observa en mujeres jóvenes (<45 años), solteras, con mayor estrés psicológico preoperatorio y antecedentes de ansiedad y/o depresión <sup>(37-39)</sup>.

Se han propuesto intervenciones preventivas tanto farmacológicas como psicológicas para disminuir la cronificación del dolor, como la reducción de la angustia psicosocial preoperatoria, el alivio del dolor postoperatorio agudo y la recuperación postoperatoria, las cuales proporcionan el mayor potencial para prevenir el dolor crónico<sup>(37-40)</sup>.



Respecto a la evaluación del dolor oncológico, hay que tener en cuenta los siguientes aspectos: su etiología, intensidad, evaluación multidimensional (aspectos físicos, emocionales, sociales y espirituales) e identificación de los factores de mal pronóstico para conseguir una analgesia adecuada en cada fase de la enfermedad<sup>(35-41)</sup>.

En cuanto al tratamiento analgésico del paciente oncológico, se basará en analgésicos tanto no opioides como opioides, estos últimos empleados con mayor frecuencia a medida que progresa la enfermedad; además de coanalgésicos como gabapentina o antidepresivos tricíclicos. También hay que considerar la RDT como técnica antiálgica, al igual que otras como la vertebroplastia o la administración espinal de anestésicos y analgésicos<sup>(35,41)</sup>.

### 1.3 AFECTACIÓN MUSCULOESQUELÉTICA. CONCEPTOS GENERALES.

Previamente definiremos el concepto de articulación para una mejor comprensión de la afección de la misma: se denomina articulación, al tejido o conjunto de estructuras que sirven de unión a dos huesos adyacentes. Existen tres tipos de articulaciones: fibrosas, cartilagosas y sinoviales<sup>(30)</sup>.

A continuación se definen las afecciones más comunes de la estructura musculoesquelética<sup>(30)</sup>:

- **Artritis:** todo proceso inflamatorio ocurrido en la articulación. La inflamación de la membrana sinovial origina un aumento en la producción de líquido sinovial, ocasionando tumefacción, dolor, impotencia funcional, eritema e hipertermia.
- **Artralgia:** dolor articular. Es el síntoma ocasionado por la lesión, infección o enfermedad reumática que afecte a las articulaciones. Este término hace referencia al proceso no inflamatorio de la articulación.
- **Mialgia:** dolor que afecta al músculo. También pueden estar implicados las fascias, tendones y ligamentos.
- **Tendinitis:** inflamación del tendón. Suele ocurrir como resultado de una sobrecarga o lesión, también como consecuencia de otro tipo de patologías como las reumáticas o metabólicas.
- **Sinovitis:** inflamación de la membrana sinovial. Las enfermedades que provocan artritis pueden originar sinovitis y cuando ésta se extiende hasta la vaina tendinosa se produce una afección denominada tenosinovitis.

## 1.4 AFECTACIÓN MUSCULOESQUELÉTICA ASOCIADA A TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS.

### 1.4.1 ARTRALGIAS ASOCIADAS A INHIBIDORES DE LA AROMATASA.

Las artralgias asociadas a inhibidores de la aromatasa (AIA), es un síndrome caracterizado por dolor articular en las pacientes con cáncer de mama tratadas con estos fármacos. Actualmente, los únicos criterios diagnósticos para este síndrome son los propuestos por Niravath en 2013<sup>(41)</sup> (Tabla 2).

Este síndrome consiste en dolor articular simétrico de afectación preferente en carpos, manos y rodillas, menos frecuente es la afectación de la región lumbar, caderas, pies y hombros. Otras manifestaciones del aparato locomotor consisten en mialgias, disminución de la fuerza en las extremidades, especialmente para el agarre, síndrome del túnel del carpo, dedo en gatillo y rigidez matutina <sup>(42)</sup>. Además puede acompañarse de manifestaciones extraarticulares como dificultad para dormir y fatiga <sup>(25,28,41,43)</sup>.

La prevalencia de AIA varía entre el 20-70% y los síntomas suelen aparecer dentro de los 2-3 primeros meses desde su inicio, con una media en el tiempo de presentación de 1,6 meses <sup>(43,44)</sup>.

<b>CRITERIOS MAYORES</b>
Toma actual de Inhibidores de la Aromatasa (IA)
El dolor articular que empeora o aparece desde que se inicia la terapia con IA
El dolor articular mejora o desaparece a las dos semanas de la suspensión de IA
El dolor articular reaparece al reiniciar los IA
<b>CRITERIOS MENORES</b>
Dolor articular simétrico
Dolor en las manos y/o muñecas
Síndrome túnel del carpo
Rigidez matutina
Mejoría del disconfort articular con el ejercicio físico o actividad

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de AIA. Modificado de Niravath<sup>(44)</sup>.**

#### *1.4.1.1 FISIOPATOLOGÍA DE LAS ARTRALGIAS ASOCIADAS A LOS INHIBIDORES DE LA AROMATASA.*

No están bien definidos los mecanismos que ocasionan el síndrome de AIA, planteándose varios factores de riesgo, entre los que se encuentran la terapia hormonal sustitutiva menopáusica previa, la quimioterapia con taxanos, el tiempo transcurrido <5 años desde la menopausia, la artrosis y/o artralgias previas al inicio de IA y la obesidad. También se han detectado como factores de riesgo en el desarrollo de este síndrome los polimorfismos de nucleótido único, detectados en el gen CYP17A1 y CYP19A1, que codifican la aromatasa y otras enzimas involucradas en la síntesis de andrógenos<sup>(43)</sup>.

Otra posible etiología del síndrome AIA es la privación de estrógenos, la cual aumenta la producción de óxido nítrico y metaloproteinasas-3 proteoglicanos<sup>(45)</sup>, además de aumentar los niveles de citoquinas inflamatorias (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ )<sup>(20,43)</sup>.

Por otro lado, el descenso de los niveles de estrógenos por los IA favorece la percepción del dolor, ya que disminuye las propiedades antinociceptivas de estas hormonas mediadas por el sistema analgésico opioide kappa de la médula espinal favoreciendo el síndrome AIA<sup>(43,45)</sup>.

Respecto a la artritis y sinovitis, quedan demostradas en el estudio realizado por Katherine D. et al, en el que observaron una pequeña cantidad de líquido sinovial en las articulaciones de la mano, además de engrosamiento de la vaina sinovial, en mujeres tratadas con IA y con artromialgias severas<sup>(44)</sup>.

Sin embargo y a pesar de todos los avances actuales, la fisiopatología del síndrome AIA está lejos de comprenderse definitivamente y se precisan más estudios para ello, de cara a una adecuada optimización del tratamiento de esta patología.

#### *1.4.1.2 TRATAMIENTO DE LAS ARTRALGIAS POR INHIBIDORES DE LA AROMATASA.*

Existen diversos ensayos publicados sobre el tratamiento de las artralgias secundarias a IA, pero en la mayoría de ellos se lograron bajos niveles de evidencia. Estos proponen como tratamiento las siguientes opciones: suplemento de vitamina D<sup>(46)</sup>, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina<sup>(47)</sup>, ácidos omega-3<sup>(48)</sup>, suplementos de condroitin y glucosamin sulfato<sup>(49)</sup>, bifosfonatos (ácido zoledrónico)<sup>(50)</sup> y el cambio de un IA por otro con menos efectos secundarios (sustituir anastrozol por letrozol)<sup>(51)</sup>.

Debido a la falta clara de evidencia, la mayoría de los casos son tratados con fármacos empleados en otras patologías más experimentadas como la artritis<sup>(43,45,52)</sup>, como son los antiinflamatorios (esteroideos y no esteroideos) y analgésicos (opioides y no opioides), junto

con terapias no farmacológicas como la psicoterapia, la acupuntura, masajes con calor seco, ejercicio físico y fisioterapia<sup>(43,45,53)</sup>.

#### *1.4.2 ARTRALGIAS ASOCIADA A BLOQUEO ANTIANDROGÉNICO.*

Al igual que con los IA, la terapia de privación androgénica (TDA) ocasiona artralgias y otros efectos sobre el sistema musculoesquelético como lumbalgia y mialgias<sup>(54,55)</sup>.

El mecanismo exacto por el que se producen los síntomas musculoesqueléticos con la TDA no se conoce exactamente, pero se piensa que están relacionados con los bajos niveles de testosterona libre y total que ocasiona la TDA, junto con niveles descendidos de estradiol consecuencia de la reducción de aromatización de la testosterona a estradiol<sup>(56)</sup>.

El estudio realizado por Inoue Shogo et al encontró que los pacientes con cáncer de próstata que recibieron TDA presentaban un riesgo casi tres veces superior para desarrollar síntomas en las articulaciones de la mano, sobre todo dolor y en menor medida rigidez articular y debilidad muscular<sup>(56)</sup>.

El tratamiento consistirá en la reducción y control de síntomas con analgésicos como en las artralgias por IA<sup>(56)</sup>.

#### *1.4.3 ARTRALGIAS Y ARTRITIS ASOCIADAS A QUIMIOTERAPIA E INMUNOTERAPIA.*

La afectación articular secundaria a QT suele aparecer a los pocos meses de completarla o estando con ella<sup>(7,57)</sup>. En la IT, los síntomas musculoesqueléticos aparecen en los primeros 3-6 meses de su administración<sup>(7)</sup>. Aunque bien documentada, la evidencia sobre esta manifestación es limitada<sup>(2,57)</sup>.

Los síntomas articulares descritos asociados a la QT son similares a los de la artritis reumatoide (AR): rigidez matutina, poliartritis, distribución simétrica, afectación preferente de manos y pies, pero con menor porcentaje de positividad para el factor reumatoide (FR)<sup>(2)</sup>. Además, estos síntomas puede aparecer de novo, o bien agudizar las manifestaciones osteoarticulares en pacientes diagnosticados previamente de patología reumática<sup>(2,28,57)</sup>.

La IT es responsable de los denominados efectos adversos inmunomediados (EAI), donde las enfermedades reumatológicas juegan un papel destacado, principalmente cuando están

implicados los inhibidores programados de muerte 1 (PD1) y su ligando (PDL-1), ya que se asocian con mayor frecuencia a enfermedades autoinmunes sistémicas <sup>(7)</sup>.

#### *1.4.3.1 FISIOPATOLOGÍA DE LAS ARTRALGIAS Y ARTRITIS POR QUIMIOTERAPIA E INMUNOTERAPIA.*

Los mecanismos fisiológicos de la artropatía asociada a QT son desconocidos. Se ha sugerido una disrupción entre el sistema inmune y la auto-tolerancia del paciente dando lugar a anticuerpos y manifestaciones articulares<sup>(58)</sup>. Estas conclusiones, son extraídas de un estudio en el que se observó que la supresión gonadal postquimioterapia ocasiona una hiperplasia tímica alterando la funcionalidad de este órgano y por tanto de la autoinmidad<sup>(59)</sup>.

Respecto a la IT, su fisiopatología exacta se desconoce, pero se cree que pueden estar implicados mecanismos relacionados con los linfocitos T, la inducción de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina 17 (IL-17), y la producción de autoanticuerpos, pues el mecanismo de inhibición de los inmune-check points dirigidos hacia la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1: nivolumab y pembrolizumab), su ligando (PD-L1: atezolizumab y durvalimab) y la proteína 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4: ipilimumab y tremelimumab), produce una sobreestimulación del sistema inmune que podría ser originada por una reacción cruzada entre antígenos del tumor y del tejido sano, que daría lugar al efecto adverso<sup>(7,8)</sup>.

#### *1.4.3.2 TRATAMIENTO DE LAS ARTRALGIAS Y ARTRITIS POR QUIMIOTERAPIA E INMUNOTERAPIA.*

En cuanto a la terapia de este tipo de sintomatología, se basa en el tratamiento sintomático como se ha descrito en los supuestos anteriores, junto con la infiltración articular con esteroides en los casos de artritis<sup>(60)</sup>. Respecto al tratamiento de los EAI reumatológicos (EAIr), actualmente existen algoritmos y recomendaciones como las de la European League Against Rheumatism (EULAR), que van desde recomendar la suspensión de la inmunoterapia<sup>(61)</sup> a iniciar fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), e incluso en algunos casos la combinación de ambos para alcanzar su control<sup>(2,9,10,15,16,60)</sup>. No obstante, el tratamiento inmunosupresor dirigido a los EAIr no está libre de controversia, pues existen publicaciones con datos contradictorios<sup>(17)</sup>.

## 1.5. ENFERMEDADES AUTOINMUNES REUMÁTICAS ASOCIADAS A TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.

### 1.5.1. ENFERMEDADES AUTOINMUNES REUMÁTICAS. CONCEPTO.

Las enfermedades autoinmunes reumáticas (ERAS) forman un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan al tejido conectivo, ocasionadas por alteración de la inmunidad adquirida, en la que surgen autoanticuerpos frente a distintas estructuras del organismo. Presentan afectación multisistémica, con signos y síntomas variables, y su diagnóstico se establece mediante criterios clínicos y analíticos (presencia de autoanticuerpos)<sup>(40)</sup>.

### 1.5.2. FISIOPATOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES ASOCIADAS A TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.

La fisiopatología de las ERAS asociadas al tratamiento oncológico no es del todo bien conocida, al igual que tampoco están completamente cuantificadas su incidencia, prevalencia, momento de inicio y probabilidad de remisión de estas.

Comenzaremos describiendo la fisiopatología de los inhibidores de la aromatasa (IA), pues es conocido el papel de los estrógenos para el desarrollo de enfermedades autoinmunes:

- Actualmente la mayor parte de la evidencia científica sobre el tema deriva de estudios experimentales en los que se ha observado que los IA (anastrozol y letrozol) participan en la modulación de las células T reguladoras (Treg) y T helper (Th), favoreciendo la citoquinas relacionadas con las células Th tipo 1 (Th1), como la interleucina 12 (IL-12) y el interferón- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) e inhibiendo las relacionadas con las células Th tipo 2 (Th2), como la interleucina 4 y 10 (IL4, IL10), como ocurre en la patogénesis de la artritis reumatoide (AR)<sup>(43)</sup>. En otras investigaciones en modelos murinos se ha observado que el bloqueo de la aromatasa es responsable de alteraciones autoinmunes similares a las que ocurren en humanos que padecen síndrome de Sjögren (SS)<sup>(43,62-64)</sup>.
- Otras posibles teorías responsables de la autoinmunidad con la terapia de IA, son la asociación del gen de la leucemia de células T 1A (TCL1A) y la sobreexpresión que ocasiona de IL-17, la cual está implicada en la patogenia de la artritis psoriásica y la espondiloartritis<sup>(65)</sup>, junto con la deficiencia de vitamina D secundaria a IA, que ocasiona disregulación tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa, originando hiposecreción de IL-10, cuya acción es antiinflamatoria<sup>(66)</sup>.
- Por último comentar que los IA también se han visto relacionados con el desarrollo de esclerosis sistémica (ES), pues el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ),

implicado en la etiología de enfermedades fibróticas, ve aumentada su expresión con la terapia con IA, dando lugar al engrosamiento y esclerosis del tejido conectivo <sup>(65)</sup>.

Explicaremos a continuación el mecanismo relacionado con el bloqueo hormonal contra el cáncer de próstata, la terapia antiandrogénica (TA):

- La testosterona aumenta los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-6 <sup>(67)</sup>, además de suprimir múltiples aspectos del sistema inmunológico, como las células T. Su bloqueo con la TA ocasiona una hipertrofia del timo con un aumento de las células T circulantes secundario, que podrían explicar la mayor incidencia de artritis reumatoide (AR) y otras enfermedades reumáticas autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), en mujeres y en hombres con hipogonadismo <sup>(67,68)</sup>.

En lo que respecta a la inmunoterapia (IT), se desconoce la fisiopatología precisa que da origen a este tipo de EAIr, pero parece ser que también están implicadas las células T:

- La IT con CTLA-4 inhibe la respuesta inmune disminuyendo la activación de las células T previa a que actúen en la respuesta inmune. Por el contrario, la PD-1, inhibe las células T a nivel de los tejidos periféricos cuando la respuesta inmune ya se ha establecido y su desregulación se ha visto asociada a múltiples modelos de enfermedades autoinmunes como la AR o el LES <sup>(8,69,70)</sup>.
- Las artralgias y mialgias son los EAIr más frecuentemente notificados en las series de casos y ensayos clínicos, con una incidencia en torno al 5-43% según se empleen las dianas de forma conjunta o por separado. Los siguientes en frecuencia son la polimialgia reumática (PMR) y síndrome polimiálgico (descrito entre el 1-12% de pacientes), artritis, artritis psoriásica (PsA), sinovitis simétrica seronegativa remitente con fóvea (RS3PE), pseudogota, tenosinovitis y entesitis. Además de casos de miositis, SS (notificado entre 4-7% de los pacientes), sarcoidosis, ES, lesiones cutáneas y nefritis similares a las de LES, artropatía de Jaccoud; junto con vasculitis de pequeño, mediano y grandes vasos y afectación del metabolismo óseo con rápida pérdida de densidad mineral ósea <sup>(2,60,70)</sup>.

En cuanto a la fisiopatología de las conectivopatías tras quimioterapia (QT), como en los supuestos anteriores, no se conoce con exactitud. Se cree que se desarrolla una hiperplasia tímica, como en el caso de la TA, con la que ocurre una disrupción entre la autotolerancia y el sistema inmune, que da lugar a anticuerpos y manifestaciones musculoesqueléticas <sup>(2,59)</sup>.

### *1.5.3. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES ASOCIADAS A TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.*

Para el manejo de los efectos adversos relacionados con la QT e IA, al igual que en los apartados previamente descritos, se recomienda el uso de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Si estos no fueran suficientes para el control de síntomas, se emplearán antiinflamatorios esteroideos sistémicos, FAMES clásicos y biológicos<sup>(2,43,45)</sup>.

Respecto al tratamiento de los EAIR, según la EULAR, en ausencia de contraindicaciones, se tratarán los síntomas leves-moderados con AINES y/o analgésicos inicialmente, además de infiltraciones intraarticulares con glucocorticoides en los casos de mono/oligoartritis. Cuando la respuesta sea insuficiente, se emplearán glucocorticoides sistémicos, teniendo en cuenta que las altas dosis alteran la capacidad antitumoral de este tipo de terapia oncológica<sup>(60,71)</sup>. En los casos necesarios, se emplearán FAMES clásicos, que han demostrado seguridad a largo plazo<sup>(60)</sup>, y en aquéllos en los el EAIR no se controle con éstos, la guía EULAR, recomienda considerar los FAMES biológicos<sup>(72,73)</sup>.

Para finalizar, comentar que esta guía indica que se precisan ensayos prospectivos adecuadamente diseñados para aclarar los regímenes óptimos de inmunosupresores para los casos graves de EAIR, pues la decisión de continuar o suspender la IT debe ser conjunta entre el paciente y los facultativos especialistas (oncología y reumatología) y basarse en la gravedad de los eventos adversos reumáticos, el tipo y/o dosis del inmunosupresor requerido, la respuesta tumoral y su duración, así como el plan del tratamiento oncológico<sup>(60)</sup>.

### *1.5.4. COMPORTAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS PREEXISTENTES AL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.*

Otro apartado para tener en cuenta es el comportamiento de las enfermedades reumatológicas preexistentes en pacientes que tienen que iniciar tratamiento oncológico, pues habitualmente este tipo de enfermos han sido excluidos de la gran mayoría de ensayos clínicos por el riesgo de exacerbar su patología autoinmune. Sin embargo hay varias series publicadas que informan sobre la seguridad de la IT en ellos, siendo pionero, el trabajo presentado en 2016 por Douglas B. Johnson et al<sup>(74)</sup>.

Según la guía EULAR considera que una ERA preexistente no debe excluir el empleo de IT contra el cáncer, siempre intentando mantener el inmunosupresor basal para dicha patología en la dosis más baja posible<sup>(60)</sup>. En el conjunto de los trabajos revisados por este grupo de expertos



al realizar dicha guía, se evidenció una exacerbación de la patología autoinmune o enfermedad reumatológica inflamatoria con proporciones diferentes según el tipo de patología que se tratara. Presentaron mayor exacerbación la PMR en el 64% de los casos, seguida de la AR, PsA y la miositis con un 50%; otras enfermedades con menor porcentaje fueron el SS (43%), el LES (31%), la ES (25%) y la sarcoidosis (20%). No hubo reagudizaciones en las vasculitis, ni en la enfermedad de Behçet<sup>(60)</sup>. Se suspendió la IT en el 10 % de los casos por exacerbación de la patología autoinmune y en el 8% por EAI no relacionados con ésta<sup>(60)</sup>.

#### *1.5.5. EVOLUCIÓN DE LA AUTOINMUNIDAD CON EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.*

Generalmente, no se realiza ninguna determinación de anticuerpos previa a los pacientes que van a iniciar tratamiento oncológico. De hecho, la guía EULAR no la recomienda. Por tanto, no existe la indicación de evaluar a todos los pacientes al inicio del tratamiento. Si recomiendan un estudio completo en el caso de aparecer síntomas sistémicos o musculoesqueléticos<sup>(2,12,60,61)</sup>.

En dicha guía realizan un registro sobre la evolución de los anticuerpos con la inmunoterapia (IT), como se resume a continuación:

- Respecto a los síntomas más frecuentes como artralgias, artritis, AR y PMR sólo unos pocos pacientes son positivos para el factor reumatoide (FR) o los anticuerpos antipéptido citrulinado (ACPA), mientras que los anticuerpos antinucleares (ANA) a menudo son positivos a título bajo, en torno 1: 80-160<sup>(2,12,60,61)</sup>.
- De los casos registrados con vasculitis, rara vez fueron positivos para ANA, FR, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) y crioglobulinas. Para otras manifestaciones sistémicas como la miositis, en su mayoría los anticuerpos resultan negativos, para el síndrome de Sjögren (SS), la prevalencia de autoanticuerpos es menor que para el SS primario, con positividad para ANA del 52%, anticuerpos anti-Ro/SS-A: 20%, anti-La/SS-B: 8% y FR 9%<sup>(60,61,75)</sup>.

## 1.6. AFECTACIÓN DEL METABOLISMO ÓSEO: OSTEOPOROSIS.

### 1.6.1. DEFINICIÓN.

La osteoporosis (OP) es una enfermedad esquelética difusa caracterizada por una disminución generalizada de la resistencia ósea que predispone a un mayor riesgo de fracturas por fragilidad, que es la ocasionada por un traumatismo de bajo impacto. Las fracturas más frecuentes y relevantes son las del fémur proximal, de la columna vertebral y del antebrazo distal<sup>(76)</sup>.

Se define como OP a cualquiera de los siguientes supuestos:

- T-score en columna lumbar, cuello femoral o cadera total  $\leq -2.5$  desviaciones estándar (DE).
- Fractura femoral por fragilidad, independientemente del valor de la densidad mineral ósea (DMO), en mujeres posmenopáusicas y en varones > 50 años.
- Fractura por fragilidad de vértebra, húmero proximal o pelvis en mujeres posmenopáusicas y en varones > 50 años, si se constata una DMO baja (T-score <  $-1.0$  DE).

T-score es el valor de DMO comparado con el valor medio del adulto joven expresado en términos de DE.

### 1.6.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS.

Previa a la fisiopatología de la OP en la deprivación androgénica y estrogénica, explicaremos brevemente en qué consiste el ciclo óseo en condiciones normales para facilitar su posterior comprensión<sup>(76)</sup>.

En el ciclo óseo normal, el tejido óseo es conformado por una matriz mineralizada y dos tipos de células: osteoblastos y osteoclastos<sup>(77)</sup>.

Los osteoblastos pasan por dos fases: de reposo, dispuestos en la superficie del tejido óseo, y fase activa, localizándose en las superficies óseas en formación, produciendo matriz ósea. Cuando el osteoblasto es rodeado por matriz ósea mineralizada, se denomina osteocito. Los osteoclastos, son células localizadas en la superficie ósea que destruyen el hueso<sup>(77)</sup>.

La matriz ósea está constituida por componentes orgánicos (95% colágeno tipo I, 5% proteínas no colágenas como proteoglicanos y osteocalcina) e inorgánicos. El 99% de la matriz ósea corresponde a los depósitos minerales de fosfato cálcico (cristales de hidroxapatita), mientras que el 1% restante, sin mineralizar, se denomina osteoide<sup>(77)</sup>.

En condiciones normales el hueso se mantiene constantemente en formación y reabsorción, proceso denominado remodelado óseo, el cual evita microfracturas por fatiga mecánica y mantiene la homeostasis del calcio. Se denomina unidad de remodelado óseo a los osteoclastos y osteoblastos que trabajan de forma coordinada en un lugar de la superficie ósea<sup>(77)</sup>.

Otros términos que debemos conocer dentro del remodelado óseo son<sup>(77)</sup>:

-Recambio óseo: volumen de hueso renovado por unidad de tiempo, depende principalmente del cambio en el número de unidades de remodelado, siendo regulado por factores locales ligando del receptor activador Nf-kB (RANKL), el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), osteoprotegerina, factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), proteínas Wnt, proteínas morfogenéticas óseas y esclerostina, y generales (vitamina D, paratidina y calcitonina, glucocorticoides, andrógenos y estrógenos).

-Balance óseo: diferencia entre el volumen de hueso formado y reabsorbido por cada una de las unidades de remodelado óseo. A partir de los 40 años, el balance se convierte en negativo, pues se pierde masa ósea, en torno al 0.6-0.7% anual<sup>(40)</sup>.

### 1.6.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS EN LA DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA.

La terapia de privación androgénica (TDA) es común en el tratamiento del cáncer de próstata. El bloqueo se puede realizar suprimiendo la secreción de andrógenos de manera quirúrgica (orquiectomía bilateral) o química, empleando agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o bien inhibiendo la acción androgénica, usando competidores del receptor de andrógenos<sup>(5)</sup>.

La exposición prolongada a los agonistas de la LHRH (goreselida, leuprolida, triptorelina) y antagonistas de la LHRH (degarelix) ocasiona la desensibilización de los receptores de la LHRH, suprimiendo la secreción de la hormona leutinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) y, por tanto, la de testosterona<sup>(5)</sup>.

En cuanto a los efectos de la TDA a nivel esquelético, ocasiona pérdida de masa ósea, aumentando el riesgo de fracturas por fragilidad debido a la falta de andrógenos y estrógenos, encargados de estimular la formación ósea<sup>(5)</sup>. Molecularmente esta acción se explica con la regulación positiva que ejercen los estrógenos producidos a través de la aromatización de andrógenos sobre el RANKL, activándolo, y la regulación negativa sobre la osteoprotegerina,

favoreciendo el reclutamiento y activación de osteoclastos, derivando en pérdida de masa ósea<sup>(3,5)</sup>.

Por otro lado, tras el inicio de la TDA se produce un aumento de la grasa corporal y una reducción de la masa magra, que deriva a sarcopenia, la cual, se asocia a mayor riesgo de fracturas por reducir la DMO y aumentar el riesgo de caídas<sup>(5)</sup>.

El aumento del recambio óseo ocasionado por la TDA se traduce en una pérdida anual de masa ósea (4-4,6%), superior que la producida en ancianos, mujeres postmenopáusicas e incluso el doble que en mujeres con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasa (IA)<sup>(3,5)</sup>. Dicha pérdida de masa ósea es 5-10 veces superior en pacientes con TDA que en controles sanos de la misma edad u hombres con cáncer de próstata con niveles hormonales normales<sup>(3,5)</sup>. Así, según los estudios realizados, la prevalencia de osteoporosis y osteopenia en pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con TDA es del 9-53%, mostrándose estos resultados influenciados por la etnia del paciente, estadio de la enfermedad y duración de la TDA<sup>(3,5)</sup>.

#### *1.6.4. FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS EN LA DEPRIVACIÓN ESTROGÉNICA.*

La terapia hormonal es esencial para el tratamiento del cáncer de mama con expresión de receptores estrogénicos (RE). El tratamiento antiestrogénico se basa en el empleo de agonistas/antagonistas del RE como el tamoxifeno (TX) y de inhibidores de la aromatasa (IA) de tercera generación (exemestano, letrozol, anastrozol), durante al menos cinco años<sup>(43)</sup>.

Los IA son el estándar en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama RE positivo en mujeres postmenopáusicas, recomendándose al menos durante cinco años después de la cirugía en lugar de TX o bien como terapia secuencial tras 2-3 años de TX o tras finalizar la estrategia de terapia extendida de TX<sup>(43)</sup>.

Una última terapia hormonal a comentar son los reguladores, a la baja, selectivos de los receptores de estrógeno (SERD), como fulvestrant, cuya alta afinidad y acción antagonista puro de los RE les hace ser recomendados tanto en primera línea del cáncer de mama con RE positivos como de rescate cuando existe fallo a TX e IA<sup>(43)</sup>.

Para finalizar la deprivación estrogénica no debemos obviar la ocasionada con la ooforectomía o con agonistas de GnRH (con o sin IA asociados), que también aumentan la pérdida ósea y el riesgo de fracturas, además del fallo ovárico y/o insuficiencia ovárica ocasionada por la quimioterapia (QT), cuyo grado dependerá del fármaco empleado, duración, edad de la paciente y dosis acumulada. La ciclofosfamida, seguida de platino, antraciclinas y taxanos aumentan el riesgo de insuficiencia ovárica al reducir la reserva ovárica, el número y calidad de los folículos ováricos<sup>(77)</sup>.

El TX ocasiona una pérdida de DMO en torno al 1-2 %/año, mientras que los IA originan una pérdida de DMO en torno al 2-3%/año. Por último, con los agonistas de la GnRH y el fallo ovárico por QT, las mujeres premenopáusicas padecen una disminución de la DMO del 7,7% y 7%/año, respectivamente; si las mujeres son tratadas en combinación con IA y agonistas de la GnRH la pérdida aumenta al 11%/año aproximadamente<sup>(77)</sup>.

En cuanto al efecto óseo del estado hipoestrogénico a nivel celular, se ocasiona un desequilibrio en la actividad de los osteoclastos y osteoblastos. El déficit de estrógenos favorece la activación de los osteoclastos, pero no solo ello contribuye a la pérdida de DMO, sino que existen múltiples genes encargados en la regulación del remodelado óseo, como son el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), entre otros, y los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), ambos implicados también en la disminución ósea inducida por IA<sup>(77)</sup>.

#### *1.6.5. TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POR DEPRIVACIÓN HORMONAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.*

Como medidas generales para todos los pacientes se debe recomendar disminuir los factores de riesgo: deshabitación tabáquica, evitar exceso de alcohol, realizar ejercicio físico de forma regular, exposición a la luz solar y mantener un índice de masa corporal adecuado<sup>(76)</sup>. Además es necesaria una nutrición óptima con adecuado aporte de proteínas (0,8 g por kilo de peso corporal), calcio (1000-1200 mg/diarios) y vitamina D (800 UI/día), junto con la prevención de caídas<sup>(76)</sup>.

En cuanto al tratamiento farmacológico, éste consiste en suplementos de calcio y vitamina D, cuando el aporte de la dieta no alcanza los niveles previamente comentados o los valores de 25-hidroxivitamina D en suero son inferiores 30 ng/ml<sup>(76)</sup>, y los fármacos antirresortivos<sup>(40)</sup> (bifosfonatos y denosumab), cuya duración debe mantenerse mientras el paciente reciba el tratamiento inductor de la OP (IA y TDA) <sup>(46,87)</sup>. Respecto a la terapia osteoformadora (teriparatida), no está aprobada en pacientes oncológicos debido al posible riesgo de estimular la progresión y recurrencia tumoral<sup>(43)</sup>, además de estar contraindicada por ficha técnica del fármaco en pacientes que hayan recibido anteriormente RDT externa o localizada sobre el esqueleto y en aquéllos que presenten metástasis óseas o tumores óseos primarios<sup>(43)</sup>.

Varias guías, incluyendo la internacional de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), aconsejan iniciar tratamiento para la OP en las mujeres que toman IA y un T-score  $\leq -2$  DE o con un T-score  $< -1,5$  DE más un factor de riesgo adicional, o con  $\geq 2$  factores de riesgo sin DMO.

Para los varones en terapia de deprivación androgénica, se indicaría tratamiento para la OP con un T-score de  $-2,5$  DE<sup>(43,76)</sup> (Tabla 3).

<b>RIESGO ELEVADO (riesgo relativo <math>\geq 2</math>)</b>
Edad > 65 años
Bajo peso: índice masa corporal $<20$ kg/m <sup>2</sup>
Antecedente personal fractura por fragilidad
Antecedente materno fractura fémur
Glucocorticoides ( $>5$ mg/día prednisona o equivalente $>3$ meses)
$>2$ caídas en el último año
<b>RIESGO MODERADO (riesgo relativo entre 1-2)</b>
Tabaquismo activo
Consumo de $>3$ unidades diarias de alcohol (*)
Menopausia precoz ( $<45$ años), amenorrea primaria y secundaria, hipogonadismo en el varón
Enfermedades que pueden reducir la DMO: AR y otras artropatías inflamatorias, patología intestinal inflamatoria, celiquía, malabsorción, hepatopatía, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, anorexia y bulimia, trasplante de órgano sólido, etc.
Fármacos con capacidad para reducir la DMO/aumentar el riesgo de fracturas: hidantoínas, antirretrovirales, anticomiciales, IA, TDA, etc.
Trastornos relacionados con las caídas: trastornos de la visión, enfermedades neurológicas (ICTUS, Parkinson), psicofármacos

(\*): una unidad de alcohol equivale a 200 ml de cerveza o 100 ml de vino o 25 ml de licor.

**Tabla 3. Factores de riesgo clínicos de fractura. Modificada de Naranjo Hernández et al <sup>(87)</sup>.**

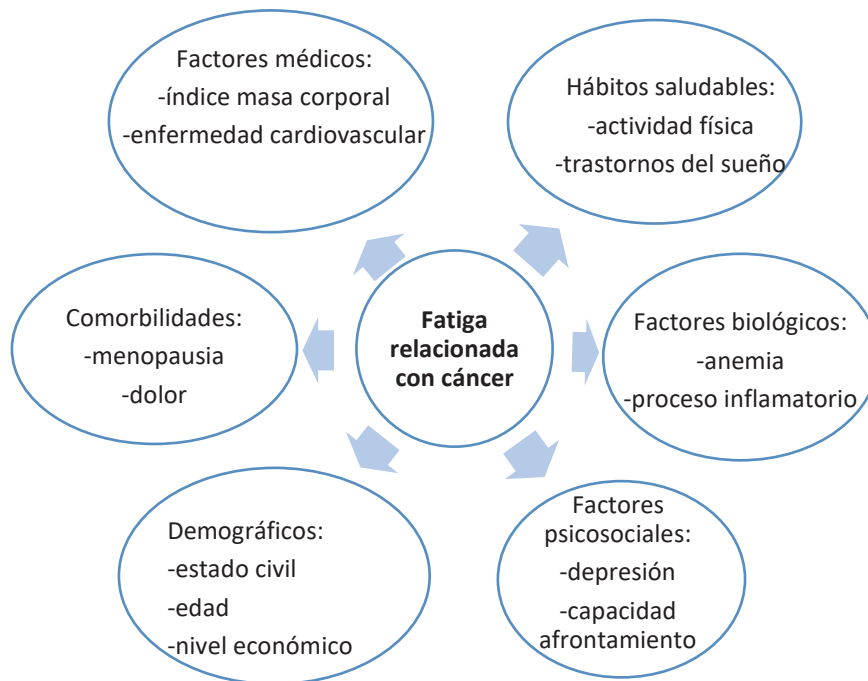
## 1.7 FATIGA.

Es la sensación de falta de energía, agotamiento o cansancio por parte del paciente. En el caso del cáncer, se define como una sensación preocupante, persistente y subjetiva de cansancio o agotamiento físico, emocional o cognitivo, que no es proporcional a la actividad realizada<sup>(78)</sup>.

La presencia de fatiga suele asociarse a disminución del estado funcional, trastornos psicológicos y sintomáticos, que pueden estar originados por la enfermedad en sí o bien por los distintos tratamientos. Suele aumentar con el transcurso del tratamiento y persistir años después de éste, aunque lo habitual es que desaparezca una vez finalizado el mismo<sup>(79)</sup>.

Otros factores que pueden estar implicados son el estado nutricional, los trastornos del sueño y el nivel de actividad física, entre otros.

La fatiga es uno de los efectos secundarios a largo plazo más prevalentes en el tratamiento contra el cáncer, la cual afecta a la calidad de vida de estos enfermos<sup>(79)</sup> y su prevalencia ha sido descrita entre 59-100 % de los casos dependiendo del estado clínico de la enfermedad<sup>(78)</sup>. A pesar de la alta prevalencia, aún se desconocen los mecanismos que la producen y mantienen en el tiempo, siendo una de las posibles causas la activación del sistema inmune, con el aumento de citoquinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6) o el factor necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) en respuesta al proceso tumoral o bien a los distintos tratamientos aplicados, junto con otras comorbilidades crónicas como las descritas por Yeh y Wand representadas en la Diagrama 1<sup>(80,81)</sup>.



**Diagrama 1. Fatiga crónica asociada a cáncer: factores relacionados y causas tratables. Modificada de Yeh y Wang<sup>(80)</sup>.**

Puesto que la fatiga relacionada con el cáncer, es un problema común que limita de forma considerable la calidad de vida de quien la sufre, es fundamental su conocimiento para tratarla adecuadamente, ya que a día de hoy aún no se ha llegado a un consenso sobre qué fármacos son los más útiles, empleándose habitualmente en su manejo los corticoesteroides, antidepresivos, L-carnitina, psicoestimulantes o estimuladores hematopoyéticos entre otros<sup>(80)</sup>.

Respecto a su evaluación, se emplean dos tipos de escalas, las que miden exclusivamente la astenia y las multidimensionales, que tienen en cuenta además otros aspectos como los físicos, emocionales o psicológicos, entre otros. Algunas de ellas quedan citadas a continuación: Rhoten Fatigue Scale, FACIT-Fatigue Subscale Scoring Guidelines, Brief fatigue inventory, Revised Piper Fatigue Scale, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30, Edmonton Symptom Assessment System<sup>(78)</sup>.



## 1.8 SÍNDROME FIBROMIÁLGICO.

La Sociedad Española de Reumatología (SER), define la fibromilagia (FM) como una enfermedad caracterizada por dolor crónico generalizado, localizado en el aparato locomotor, junto con otros síntomas acompañantes como depresión o ansiedad, alteraciones cognitivas, cansancio desproporcionado a la actividad realizada y trastornos del sueño, que se traduce en una de las enfermedades con peor calidad de vida percibida por el paciente<sup>(40,82)</sup>.

Su fisiopatología se desconoce, pero se han averiguado diversas alteraciones en el sistema nervioso a nivel de citoquinas, neurotransmisores, vías nerviosas y mecanismos de activación celular<sup>(82)</sup>.

Su prevalencia es elevada, afectando al 2,4% de nuestra población en edad adulta, con predominio en el sexo femenino de edad media, que origina un alto gasto sanitario por consumo de recursos directos, además de los indirectos derivados de las bajas laborales, y para la que no se dispone de un tratamiento curativo<sup>(82)</sup>.

Para su diagnóstico se utilizan los criterios diagnósticos propuestos en 2010 por el American College of Rheumatology (ACR), basado en el empleo de dos escalas: el índice de dolor generalizado (WPI) y la escala de severidad de síntomas (SSS)<sup>(82,83)</sup>. Además, se emplean otros cuestionarios para valorar el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida del paciente con fibromialgia, como el Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)<sup>(84)</sup>.

En cuanto al tratamiento de la FM, según las últimas recomendaciones de la SER, se desaconseja el empleo de opioides mayores y benzodicepinas por su toxicidad y se minimiza el empleo de AINE por el mismo motivo. Tampoco se aconseja la polimedicación, por las interacciones medicamentosas y efectos adversos. En cuanto al tratamiento no farmacológico, no hay ninguna terapia o alternativa que tenga una sólida evidencia para recomendarse<sup>(82,83)</sup>.

### 1.8.1 SÍNDROME FIBROMIÁLGICO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.

A pesar de que ha mejorado la supervivencia en los pacientes oncológicos y se han realizado estudios para conocer el impacto de la FM sobre estos pacientes, aún se desconoce la prevalencia real en este tipo de enfermos.

Se ha observado que la presencia de esta patología es mayor que en la población sana, probablemente atribuida a la sensibilización central originada por alteraciones en los nervios periféricos, como consecuencia de la cirugía entre otras causas, pudiendo ser los responsables de desencadenar la FM y su persistencia. Según los estudios realizados por Eyigor S. et al, la

prevalencia de FM en pacientes oncológicos es del 10,7% comparada con 3,6% de la población general<sup>(85)</sup>, mientras que para Akkaya N. et al<sup>(27)</sup> la frecuencia en su cohorte con cáncer de mama es del 9,9% comparada con el 0,5-6% del resto de la población. Otra cuestión es la validez real del cuestionario ACR 2010 para el diagnóstico de la FM en los pacientes oncológicos, ya que, según los estudios citados previamente, algunos de los apartados del cuestionario pueden ser insuficientes o bien estar justificados por los tratamientos oncológicos o el propio cáncer. Así pues, son necesarios más estudios para establecer unos criterios diagnósticos adecuados a esta situación con el fin de abordar la patología adecuadamente y no infraestimarla, ya que altera desfavorablemente la calidad de vida de estos enfermos<sup>(27,85,86)</sup>.

### 1.9. CALIDAD DE VIDA.

Calidad de vida (CV) es un concepto que se refiere al conjunto de condiciones que contribuyen al bienestar y a la realización de las potencialidades en la vida social de los individuos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la CV implica “la percepción que una persona tiene de su situación de vida en relación con su contexto (cultura, sistema de valores), sus objetivos, aspiraciones y preocupaciones”, donde se reconocen seis dominios principales que reflejan el concepto: bienestar físico, psicológico, material y social, el entorno y el nivel de independencia<sup>(87)</sup>.

La CV es un concepto que integra factores objetivos y subjetivos. Dentro de los primeros estarían el bienestar material, armonía entre el ambiente físico, la comunidad y la salud; los segundos están formados por el bienestar a nivel físico, psicológico y social. Por ello, la evaluación de la CV ha de realizarse cualitativa y cuantitativamente<sup>(88-90)</sup>.

Respecto al concepto de CV en el campo de la oncología, éste debe incluir también los efectos de la enfermedad y los tratamientos<sup>(88-90)</sup>, pues no hay que obviar que una parte importante de los pacientes experimentan mala CV y que estos pacientes luchan por recuperar, de forma gradual, sus roles ocupacionales y sociales independientemente de si se encuentran en tratamiento activo o en remisión de la enfermedad<sup>(89,90)</sup>.

Dado que la CV es un concepto transcendental, se evalúa con distintos instrumentos como índices o cuestionarios. Los empleados en oncología y cuidados paliativos se clasifican en distintos grupos<sup>(89,90)</sup>:

- Genéricos: Cuestionario Medical Outcomes Study SF-36 (MOS SF-36).
- Específicos globales: Índice de Karnofsky (KPS: The Karnofsky Performance Status), Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale (ECOG).
- Específicos particulares (escalas de calidad de vida): European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 (EORTC QLQ-C30).
- Otros cuestionarios menos empleados: Quality of Life Index (QLI), Rotterdam Symptom Check List (RSCL), Functional Assessment of Cancer Therapy Scale (FACT), Cancer Rehabilitation Evaluation System Short Form (CARES-SF), Hospice Quality of Life Index (HQLI), McGill Quality of Life Questionnaire (MQOL), Edmonton Functional Assessment Tool (EFAT), Missoula-VITAS Quality of Life Index (MVQOLI).

Dada la importancia de esta afectación, se han realizado múltiples estudios sobre su posible manejo. Sobre ello, la revisión publicada por Duncan et al. muestra que las intervenciones afectivas sobre el estilo de vida, que incluyan técnicas conductuales, actividad física y entrenamiento personal para reducir el estrés, se han mostrado prometedoras, al igual que el apoyo emocional y social<sup>(88)</sup>.

#### 1.10. ALTERACIÓN DEL SUEÑO.

Los trastornos del sueño (TS) son afecciones que provocan cambios en la forma de dormir, constituidos por un grupo heterogéneo de procesos. La Asociación Americana (ASDA), Europea (ESRS), Japonesa (JSSR) y Latinoamericana (LASS) propusieron en 1990 la primera Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD-1), que se mantiene en la actualidad<sup>(91)</sup>.

En sí, los TS no son una patología grave, pero presentan serías implicaciones en la vida diaria como el bajo rendimiento, dificultad para cumplir con las distintas obligaciones familiares, sociales, laborales, etc y agotamiento físico entre otros<sup>(91)</sup>.

Esta patología es evaluada de forma subjetiva con escalas como el índice de calidad de sueño de Pittsburg (PSQI), escala de somnolencia de Epworth (ESS) o el índice de gravedad del insomnio (ISI); y de forma objetiva con otros instrumentos como el índice biespectral (BIS), polisomnografía y actigrafía<sup>(91)</sup>.

En los pacientes oncológicos, los TS son identificados como una preocupación importante que perjudica aún más su salud, reduce la CV, disminuye su estado funcional e incluso acelera el

deterioro de la enfermedad. Se ha observado que la alteración del sueño es un problema clínico frecuente en estos pacientes y que su prevalencia varía entre el 24-95%, según los estudios<sup>(24)</sup>.

Los TS en los pacientes oncológicos son el doble de frecuentes en comparación con la población general<sup>(92)</sup>, ya que los tratamientos para esta patología como la quimioterapia (QT), terapia hormonal o la radioterapia (RDT), pueden exacerbar estos problemas, pudiendo llegar a persistir incluso una vez finalizado el mismo<sup>(92,93)</sup>. Generalmente ocurren junto con otros síntomas como la fatiga, depresión y deterioro cognitivo, que pueden contribuir o ser el resultado del TS, del que aún no existe un mecanismo etiológico claro, pero si varias hipótesis en las que se propone a las citoquinas inflamatorias circulantes, de los pacientes tratados con QT, como origen de estas alteraciones<sup>(92,93)</sup>.

Las citoquinas mejor estudiadas sobre la afectación del sueño en el cáncer son: IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-10 y TGF- $\beta$ , de las que no se conoce por completo su mecanismo de acción y de las que se están realizando investigaciones en la actualidad para conocer el mecanismo por el que alteran el ciclo vigilia-sueño<sup>(92)</sup>.

Otra posible etiología de los TS en pacientes oncológicos son las alteraciones sobre el metabolismo y equilibrio energético, en cuyo caso se explican por la liberación de hormonas como la grelina o leptina en ciertos tumores como el de mama, ovario, colon, próstata o páncreas, cuya influencia en el sueño no es conocida del todo, pero puede ocasionar tanto el aumento como la inhibición del mismo<sup>(92)</sup>.

Para finalizar, comentaremos los TS debidos a los cambios ocasionados por el cáncer en las concentraciones de aminoácidos, glucosa y pH sanguíneos, consecuencia del alto requerimiento metabólico que precisan las células tumorales y que origina alteraciones en los núcleos del sueño cerebrales, y con ello pueden ocasionar alteraciones del sueño inducidas por el propio tumor. Estas vías aún está por examinar e investigar en profundidad para un mejor conocimiento<sup>(92)</sup>.

Respecto al tratamiento de los TS debe ser individualizado, con el objetivo de mejorar la calidad y/o cantidad del sueño, junto con la reducción de las alteraciones diurnas derivadas del TS. La terapia de este tipo de patología consiste en medidas no farmacológicas (terapia cognitivo-conductual, técnicas para reducir el estrés, acupuntura o luz brillante entre otras) y farmacológica (benzodicepinas, hipnóticos no benzodicepínicos)<sup>(93,94)</sup>. Por otro lado, pueden emplearse agonistas de los receptores de melatonina, antidepresivos, antihistamínicos y medicamentos alternativos como la valeriana, que pueden complementar la acción de los fármacos clásicos<sup>(93,94)</sup>.

## II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Los pacientes con cáncer presentan múltiples síntomas musculoesqueléticos relacionados con el tratamiento oncológico que se les aplica. Uno de los artículos más relevantes que afronta este tema es el publicado por Loprinzi et al <sup>(1)</sup>.

Las artromialgias, suceden en un tercio de las pacientes tratadas con inhibidores de la aromatasa (IA)<sup>(2)</sup>, por mecanismos aún desconocidos. Además, dichos fármacos tienen un papel, junto con el tratamiento antiandrogénico empleado en el cáncer de próstata, en la disminución de la densidad mineral ósea de estos pacientes<sup>(3-5)</sup>.

Al igual, se han descrito manifestaciones reumáticas inflamatorias como la artritis seronegativa<sup>(2,6-19)</sup> o el desarrollo de conectivopatías, como el lupus eritematoso sistémico o vasculitis, tras recibir tratamiento con quimioterapia y/o inmunoterapia<sup>(2,10)</sup>.

El dolor es uno de los mayores problemas del paciente oncológico<sup>(20,21)</sup>, presentándose en un 30% de los casos al diagnóstico y pudiendo aumentar hasta el 65-85% cuando la enfermedad progresa<sup>(20)</sup>. Junto con la astenia, observada en el 61% de los casos <sup>(22)</sup>, ambos afectan tanto a la calidad de vida como al sueño de estos pacientes <sup>(23-26)</sup>. La alteración en la calidad de vida, del sueño, la presencia de dolor y la astenia, se han visto relacionados con el desarrollo de síndrome fibromiálgico en los pacientes con cáncer <sup>(27-29)</sup>.

En todos los síntomas y manifestaciones clínicas expuestas previamente radica la importancia de este trabajo, por sus posibilidades de establecer nuevas hipótesis sobre el tratamiento oncológico y las manifestaciones reumáticas, así como de su prevención, diagnóstico precoz y posibles opciones terapéuticas que mejoren la funcionalidad y calidad de vida de estos pacientes.

Dada la compleja relación existente entre los diversos tratamientos oncológicos y las posibles manifestaciones reumáticas como consecuencia de éstos, que pueden aumentar la frecuencia en el paciente oncológico, y que según la literatura revisada están infraestimados e infradiagnosticados con la repercusión que ello implica sobre la salud, hemos creído interesante revisar la asociación entre distintas terapias empleadas en esta patología, como la quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y deprivación hormonal, con la multitud de manifestaciones posibles que pueden favorecer u originar, que abarcan desde la astenia o el dolor, a la afectación del aparato locomotor, sin obviar otros puntos fundamentales relacionados con la calidad de vida de este tipo de pacientes, con el fin de mejorar y/o aclarar las limitaciones diagnósticas y terapéuticas existentes actualmente.



### III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

El **objetivo principal** del estudio es:

- Conocer la prevalencia de las manifestaciones reumáticas en los pacientes oncológicos del Área II de Salud de la Región de Murcia.

Los **objetivos secundarios** son:

- Analizar la relación existente entre los tratamientos oncológicos y las manifestaciones reumáticas.
- Analizar la relación existente entre los tratamientos oncológicos y calidad de vida.
- Estudiar la influencia de los antecedentes familiares y personales de estos pacientes con el desarrollo de manifestaciones reumáticas.





## IV. MATERIAL Y MÉTODO.

### 4.1. Pacientes.

Este trabajo consistió en un estudio observacional prospectivo y descriptivo de los pacientes atendidos ambulatoriamente en las consultas de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena (Murcia).

Los pacientes fueron incluidos de forma secuencial a la asistencia a las consultas de Oncología Radioterápica. El reclutamiento se llevó a cabo desde enero 2020 hasta julio 2020. A los pacientes se les informó sobre el trabajo y la finalidad de este, dando su consentimiento para su inclusión, y se les administró un cuestionario donde se recogieron las distintas variables.

#### 4.1.1. Criterios de inclusión:

- Edad superior a 18 años.
- Diagnóstico previo de cáncer.

#### 4.1.2. Criterios de exclusión:

- Presentar fracturas óseas patológicas y metástasis óseas sintomáticas.
- Incapacidad para responder a los cuestionarios.

### 4.2. Metodología.

Los pacientes fueron revisados por un oncólogo radioterápico (VGM) y una reumatóloga (MROR) que verificaron el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

#### 4.2.1. Variables:

A todos los pacientes se les pasó un cuestionario estandarizado en el que se recogieron las siguientes variables:

- **Variable principal:** presencia de manifestaciones reumáticas
  - Artromialgias: si/no.
  - Artritis: si/no.
  - Dolor: si/no.
  - Síndrome fibromiálgico: si/no.

Las manifestaciones reumáticas se obtuvieron por medio del cuestionario autoadministrado a los pacientes y a través de sus historias clínicas:

- Se consideraron artromialgias la presencia de dolor a nivel muscular y articular de carácter inespecífico, intermitente, cambiante, no asociadas a ningún esfuerzo físico o traumatismo. Mientras que se contabilizó como artritis, la inflamación de una o más articulaciones, siendo sus síntomas principales el dolor y la rigidez articular. Contabilizamos su presencia, con las siguientes preguntas (Anexos):

- ¿sufre dolor de articulaciones y/o musculares? SI  NO
- y/o desde que comenzó el tratamiento para el cáncer, ¿ha sufrido inflamación en alguna articulación? SI  NO

Se confirmaron, con la revisión de los informes médicos de Oncología, Atención primaria y Reumatología, a través del soporte informático del Servicio Murciano de Salud (SMS): Selene y Agora, por parte de MROR.

Además, se realizaron las siguientes preguntas para completar su estudio (Anexos):

- Estos dolores articulares y/o musculares ¿los sufría antes del tratamiento para el cáncer? SI  NO
- Recuerda cuántos meses pasaron desde que inició el tratamiento para el cáncer y comenzaron los dolores articulares y/o musculares. En caso afirmativo, indique el tiempo en meses:
- El dolor articular y/o muscular ¿ha empeorado o mejorado con el tratamiento para el cáncer? MEJOR  PEOR
- Los dolores articulares y/o musculares: desaparecieron, mejoraron o empeoraron al terminar el tratamiento para el cáncer: MEJOR  PEOR  DESAPARECIDO
- Desde que le diagnosticaron el cáncer, ¿ha tenido que acudir al médico de cabecera por presentar dolor articular y/o muscular? SI  NO
- Debido a los dolores articulares y/o musculares, ¿ha sido visto por el Reumatólogo? SI  NO
- Desde que comenzó el tratamiento para el cáncer, ¿ha sufrido inflamación en alguna articulación? SI  NO
- En el caso de contestar SI a la pregunta anterior, ¿le ha tenido que ver el reumatólogo por la inflamación de la articulación? SI  NO
- La inflamación articular ¿ha mejorado o empeorado con el tratamiento para el cáncer?: PEOR  MEJOR

- Para valorar el dolor empleamos el cuestionario breve del dolor BPI (Brief Pain Inventory)<sup>(108)</sup> y la escala EVA (Escala Visual Analógica). (Anexos):
  - El BPI valora de forma multidimensional el dolor, proporcionando información sobre su interferencia en las actividades diarias y su intensidad, además de su localización y la mejoría obtenida tras el tratamiento. Este cuestionario recoge varios ítems relacionados con el dolor formulando 9 preguntas:
    - 1) Si se padece en la actualidad algún tipo de dolor distinto a los que se consideran como comunes (dolor de cabeza, contusiones, dolores de dientes).
    - 2) Señalar en un pictograma con figura humana en decúbito supino y prono los puntos dolorosos padecidos, remarcando aquel sufrido con mayor intensidad.
    - 3) Clasificar la intensidad máxima del dolor en las últimas 24 horas, en una escala numérica de 0 a 10.
    - 4) Clasificar la intensidad mínima del dolor sufrido en las últimas 24 horas, en una escala numérica de 0 a 10.
    - 5) Clasificar la intensidad media del dolor sentido, en una escala del 0 al 10.
    - 6) Clasificar la intensidad del dolor padecido en el momento actual, en una escala numérica de 0 a 10.
    - 7) Interroga de forma abierta sobre el tipo de tratamiento analgésico.
    - 8) Calificar el porcentaje de alivio sentido en las últimas 24 horas, con el tratamiento prescrito.
    - 9) Cuantificar numéricamente del 1 al 10, la forma en que el dolor ha interferido durante las últimas 24 horas en distintos aspectos cotidianos relacionados con la calidad de vida (actividad general, estado de ánimo, capacidad de caminar, capacidad realizar trabajos fuera y dentro del domicilio, relaciones con otras personas, sueño, capacidad de diversión).

Al finalizar el cuestionario, obtendremos dos puntuaciones que oscilarán entre 0-10 según el grado de afectación. La primera referida a la intensidad del dolor y la segunda para la interferencia del dolor sobre las actividades descritas en el cuestionario.

- Escala EVA, instrumento que permite medir la intensidad del dolor. Consiste en una línea horizontal de 10 cm, mostrando en sus extremos las expresiones faciales extremas del dolor. En el lado izquierdo se encuentran las expresiones de ausencia o menor intensidad y en el lado derecho las de mayor intensidad de dolor. El paciente marcará en la línea el punto que indique la intensidad de dolor que presenta.

La intensidad se expresa en centímetros o milímetros, siendo:

- Dolor leve: 0 -3.
- Dolor moderado: 4-7.
- Dolor severo:  $\geq 8$ .

- La presencia e impacto del síndrome fibromiálgico se evaluó con los cuestionarios WPI-SSS <sup>(109)</sup> (Widespread Pain Index and Symptom Severity Score) y S-FIQ <sup>(110,111)</sup> (Spanish-Fibromyalgia Impact Questionnaire). (Anexos). Empleamos el cuestionario WPI-SSS ACR 2010 para su diagnóstico, pues no precisa examen físico ni entrenamiento especializado del médico valorador. Se diagnostica si cumple estas tres condiciones:

1) índice de dolor generalizado (WPI)  $\geq 7$  y puntuación en la escala de gravedad de los síntomas (SSS)  $\geq 5$  o WPI 4-6 y SSS  $\geq 9$

2) dolor generalizado, es decir que se presenta en  $\geq 4$  de las 5 áreas del cuerpo (no se incluyen la mandíbula, el tórax ni el abdomen)

3) persistencia de los síntomas  $\geq 3$  meses.

- Índice de dolor generalizado (WPI): el paciente valora el número de áreas en las que el dolor se presentó durante la última semana (resultado 0-19):
  - 1) área superior izquierda: mandíbula (izquierda), hombro superior (izquierdo), brazo izquierdo, antebrazo izquierdo.

- 2) área superior derecha: mandíbula (derecha), hombro superior (derecho), brazo derecho, antebrazo derecho.
- 3) área inferior izquierda: cadera (glúteo o trocánter mayor), muslo izquierdo, pantorrilla izquierda.
- 4) área inferior derecha: cadera (glúteo o trocánter mayor), muslo izquierdo, pantorrilla izquierda.
- 5) área axial: cuello, espalda superior, espalda inferior, tórax, abdomen.

➤ Escala de gravedad de los síntomas (SSS), valora:

- 1) agravamiento de cada uno de los siguientes síntomas durante la última semana (cada uno en la escala 0-3, puntuación total 0-9): fatiga, sueño no reparador y trastornos cognitivos. Donde los valores de la escala indican:
  - 0: sin trastornos.
  - 1: trastornos poco pronunciados o leves, en general leves o que se presentan periódicamente.
  - 2: moderados, frecuentes y/o de intensidad moderada.
  - 3: graves, muy pronunciados, persistentes, molestos.
  
- 2) presencia de los siguientes síntomas en los últimos 6 meses (1 por cada síntoma, puntuación total 0-3). Sin síntomas: 0 puntos; entre 1 y 10 síntomas: 1 punto; entre 11-24 síntomas: 2 puntos; 25 o más síntomas: 3 puntos:

Dolor muscular, dolor en parte alta abdomen, convulsiones, picores, fatiga/cansancio extremo, ojo seco, visión borrosa, síndrome intestino irritable, sequedad bucal, urticaria, problemas para pensar o de memoria, pérdida de apetito, vómitos, dolor/calambres en el abdomen, erupciones/sarpullido, sensibilidad al sol, dolor de cabeza, respiración entrecortada, dolor torácico, pitidos al respirar/sibilancias, trastornos auditivos, ansiedad, fenómeno de Raynaud, entumecimiento/hormigueo, mareos, debilidad muscular, caída de cabello, insomnio, zumbidos en los oídos, micción frecuente, depresión, hematomas, micción dolorosa, estreñimiento, acidez de estómago, espasmos vesicales, diarrea, aftas orales, fiebre, náuseas, pérdida o cambios en el gusto.

El índice SSS es la suma de las puntuaciones de las secciones 1 y 2.

El impacto de la fibromialgia se valoró con el cuestionario S-FIQ (Spanish-Fibromyalgia Impact Questionnaire), el cual evalúa el impacto del síndrome fibromiálgico en: capacidad física, posibilidad de realizar el trabajo habitual y, en el caso de realizar una actividad laboral remunerada, el grado en el que este síndrome ha afectado a dicha actividad, además de valorar ítems subjetivos muy relacionados con éste, como dolor, fatiga, rigidez, ansiedad y depresión. Consta de 10 preguntas. La puntuación total se obtiene sumando los valores de cada una de ellas, dividido entre el número de preguntas contestadas. Los pacientes afectados de Síndrome fibromiálgico, suelen presentar puntuaciones cercanas a 50 puntos, llegando a los 70 en los casos graves:

- Pregunta 1: recoge la capacidad que ha tenido el paciente para realizar distintas actividades a lo largo de la última semana, puntuándose de 0 a 3 según haya podido realizarlas siempre, con frecuencia, ocasionalmente o nunca.

En el caso de no haber realizado ninguna de las actividades, la respuesta se dejará en blanco. La puntuación máxima para este apartado es de 30 puntos. Se obtiene sumando la puntuación de los distintos ítems, que a su vez se dividen entre el número de ítems contestados y multiplicándolo por 3,33.

Las actividades evaluadas en la pregunta 1 son: hacer la compra, poner la ropa en la lavadora, preparar la comida, lavar los platos, barrer el suelo, hacer las camas, recorrer varias calles seguidas, visitar amigos o conocidos, trabajar en jardín/macetas, conducir el coche, subir escaleras.

- Preguntas 2 y 3: evalúan de 0 a 7 días/puntos las siguientes cuestiones:

-De los días de la semana pasada ¿cuántos días puede decir que se encontró bien?

- ¿Cuántos días de la semana anterior no pudo trabajar o hacer las cosas de la casa por los síntomas?

Sus puntuaciones, se multiplican por el factor corrector 1.43 para poder evaluarse junto con el resto.

- Preguntas 4 a 10: evalúan de 0-10 puntos la intensidad del parámetro abordado (siendo 0 la mínima puntuación y 10 la máxima) en las siguientes cuestiones:

-Cuando estuvo trabajando ¿cuánto interfirió en su habilidad para realizarlo los síntomas?

- ¿Cuál fue la intensidad del dolor?

- ¿Cómo de cansado se ha sentido en esta semana pasada?
- ¿Cómo se sintió al levantarse por las mañanas?
- ¿Cómo de rígido se ha sentido?
- ¿Cómo de nervioso se sintió?
- ¿Cómo de depresiva o triste se sintió?

○ **Variables secundarias:**

- Datos demográficos:
  - Edad de inclusión en el estudio: dd/mm/yy.
  - Género: hombre/mujer.
  - Nivel de estudios: primarios, secundarios, universitarios.
  - Estado civil: soltero, casado, divorciado, viudo.
  - Ocupación: desempleado laboral, activo, jubilado, tareas del hogar.
- Datos oncológicos: año del diagnóstico, tipo de cáncer y estadio del mismo.
- Datos quirúrgicos:
  - Reconstrucción mamaria: si/no.
  - Vaciamiento ganglionar axilar: si/no.
- Tratamiento:
  - Hormonal: si/no.
  - Quimioterapia: si/no.
  - Radioterapia: si/no.
  - Analgésicos (si/no) y tipo de analgesia: antiinflamatorio no esteroideo (si/no), antiinflamatorio esteroideo (si/no), analgésico opioide (si/no), analgésicos no opioides (si/no).
  - Antidepresivos: si/no.
  - Suplementos calcio-vitamina D: si/no.
  - Antirresortivos: si/no.
- Osteoporosis: si/no.
- Antecedentes enfermedad reumática: personales (si/no) y familiares (si/no).
- Calidad vida: cuestionarios EORTC-QoL-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C-30).

- Parámetros analíticos: reactantes de fase aguda (proteína c reactiva, velocidad de sedimentación globular), autoinmunidad [ANA (anticuerpos antinucleares), DNA (anticuerpos antidSDNA), CPP (anticuerpos anti-péptido citrulinado)], niveles 1-25 dihidroxivitamina D.

Los datos demográficos, oncológicos, quirúrgicos se obtuvieron a través del cuestionario autoadministrado. (Anexos).

Los datos de tratamiento se obtuvieron a través del cuestionario autoadministrado (Anexos) y del soporte del SMS (Selene y Agora).

Valoramos si el paciente tiene osteoporosis revisando las pruebas complementarias e informes médicos a través del soporte informático del SMS (Selene y Agora).

Los antecedentes personales y familiares de patología reumática se obtuvieron a partir de los cuestionarios autoadministrados (Anexos) y de la revisión de los informes médicos a través del soporte informático del SMS (Selene y Agora).

En cuanto a las determinaciones analíticas se obtuvieron revisando el soporte informático del SMS. Los niveles normales de nuestro laboratorio son:

- PCR ultrasensible: 0-0,5 mg/dl.
- VSG: 0-30 mm/h.
- ANA: < 1/80.
- CCP: 0-5 u/ml.
- FR: 0-14 U/ml
- Calcio: 8,6-10 mg/dl
- 1-25 hidroxí-vitamina D3: Suficiencia: 30-100 ug/L; Insuficiencia leve: 20-30 ug/L; Insuficiencia moderada: 10-20 ug/L; Deficiencia: <10 ug/L; Toxicidad: >100 ug/L.

La alteración del sueño se valoró en distintos apartados:

- en el cuestionario autoadministrado a través de las siguientes preguntas:
  - ¿Cuántas noches tiene dificultad para conciliar el sueño a lo largo de la semana?  
Indique el número de noches que le cuesta trabajo dormirse:
  - ¿Cuántas noches se ha despertado a lo largo del sueño en la última semana?



- Me despierto todas las noches. • Me despierto algunas noches. • Me despierto todas las noches.
- A través de los cuestionarios:
  - BPI: interferencia del dolor sobre el sueño, puntuado de 0-10 según grado de interferencia.
  - WPI-SSS: sueño no reparador e insomnio, puntuados de 0-3 según grado de afectación.
  - EORTC-QoL-C30: ¿Ha tenido problemas para dormir? Puntuado de 1-4 según gravedad: nada, un poco, bastante, mucho.

La fatiga, la valoramos en distintos apartados:

- En el cuestionario autoadministrado a través de las siguientes preguntas (Anexos):
  - De cero a diez, ¿cuánto cansancio tiene en la última semana? Cero sería nada de cansancio y diez el máximo cansancio. Por favor, rodee con un círculo el número que corresponda:
 

0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10
  - Fatiga/Cansancio: ¿Cómo es su cansancio?
    - Sólo estoy cansado por la mañana.      • Estoy cansado durante todo el día.
- A través de los cuestionarios (Anexos):
  - S-FIQ: ¿Cómo de cansado se ha sentido en esta semana pasada? Se puntuará de 0-10 según grado de cansancio.
  - WPI-SSS: apartado correspondiente a SSS, se pregunta en la primera sección por la presencia de fatiga, puntuándola de 0-3 según el grado y el segunda aparece como síntoma (fatiga/cansancio extremo) a marcar en el caso de presentarlo.
  - EORTC-QoL-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C-30): ¿Ha estado cansado/a? puntuando de 1 a 4 según nivel de cansancio (1: nada, 2: un poco, 3: bastante, 4: mucho).
  - BFI (Brief Fatigue Inventory): consta de 4 preguntas:

- 1ª-3ª pregunta: hace referencia al nivel de fatiga que el paciente presenta actualmente y en las últimas 24 horas. Puntuando de 0-10 según el grado de fatiga (0: ninguna- 10: peor fatiga que se puede imaginar).
- 4ª pregunta: hace referencia al nivel de interferencia que ha tenido la fatiga en distintos aspectos de la vida como: actividad general, estado de ánimo, capacidad para caminar, trabajo (fuera y dentro del hogar), relaciones con otras personas y capacidad de diversión/disfrutar de la vida. Se puntúan de 0-10 según el grado de interferencia (0: ninguna interferencia- 10: interfiere por completo).

La puntuación final se obtendrá con la media de la suma de las puntuaciones.

Valoramos la calidad de vida por medio del cuestionario EORTC-QoL-C30 <sup>(114,115)</sup> (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C-30) (Anexos). Es un cuestionario específico de oncología, autocumplimentado que mide el impacto de la enfermedad y del tratamiento sobre la salud física, los síntomas psicológicos y el funcionamiento social en los pacientes con cáncer. Consta de 30 preguntas distribuidas en 3 apartados:

- capacidad funcional (aspecto físico, papel social, capacidad cognitiva, factores emocionales y sociales): se puntuarán con 1 punto si no aparece y 2 puntos si se presentan.
- síntomas (asfixia, dolor, ayuda para descansar, problemas para dormir, debilidad, hiporexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, cansancio, dolor, problemas concentración, nerviosismo, preocupación, irritable, deprimido, dificultad recordar, afectación vida familiar y social, problemas económicos): se puntuarán de 1-4 según grado de presentación (1: nada- 4: mucho).
- valoración global (condición física y calidad de vida durante la semana anterior): se puntuará de 1 a 7 según percepción (1: pésima-7: excelente).

La puntuación final se obtendrá de la suma de todos los apartados. Oscilará entre 0-100 según calidad de vida, donde 0: excelente calidad de vida y 100: pésima calidad.

Existen subescalas para el cáncer de pulmón, esófago, estómago, colon-recto, páncreas, vejiga, ovario, próstata y cerebro, así como para mieloma, quimioterapia intensiva y tratamiento de soporte, pero que no serán utilizadas para nuestro estudio.

#### 4.2.2. Análisis estadístico.

Realizamos un análisis descriptivo de todas las variables para analizar la normalidad de estas mediante el test de Kolmogorov- Smirnov. Para el cálculo de la diferencia entre medias de variables cuantitativas no dicotómicas utilizamos el test de la T de Student para muestras independientes o pareadas según el caso, en aquellas variables que siguen la normalidad, y en las que no la siguen, realizamos el test de Mann-Whitney si son muestras independientes y el de Wilcoxon en el caso de ser pareadas. La diferencia entre las frecuencias de dos muestras, variables cualitativas, fueron calculadas con el test de Chi Cuadrado de Pearson.

Utilizamos el índice de correlación de Spearman (variables no paramétricas) o Pearson (variables paramétricas) para valorar la relación entre las distintas variables y realizamos un análisis de regresión para analizar posibles factores de confusión.

### **4.3. Medios y Recursos Materiales.**

La investigación propuesta forma parte del programa de Doctorado de Ciencias de la Salud de la Universidad de Murcia.

Los medios y recursos materiales son informáticos, soporte informático del Servicio Murciano de Salud (SMS), Selene, y bibliográficos.

La bibliografía necesaria, se localizó en Pubmed y se solicitaron los artículos a las bibliotecas virtuales del SMS y de la Sociedad Española de Reumatología (SER).

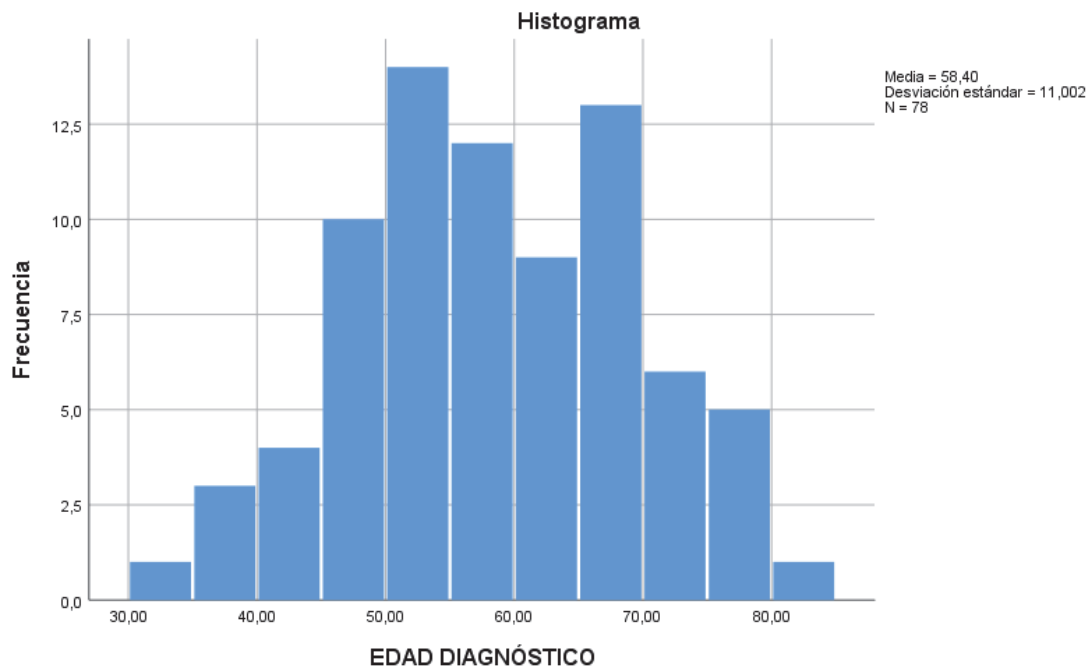


## V. RESULTADOS.

### 5.1. Estadística Descriptiva.

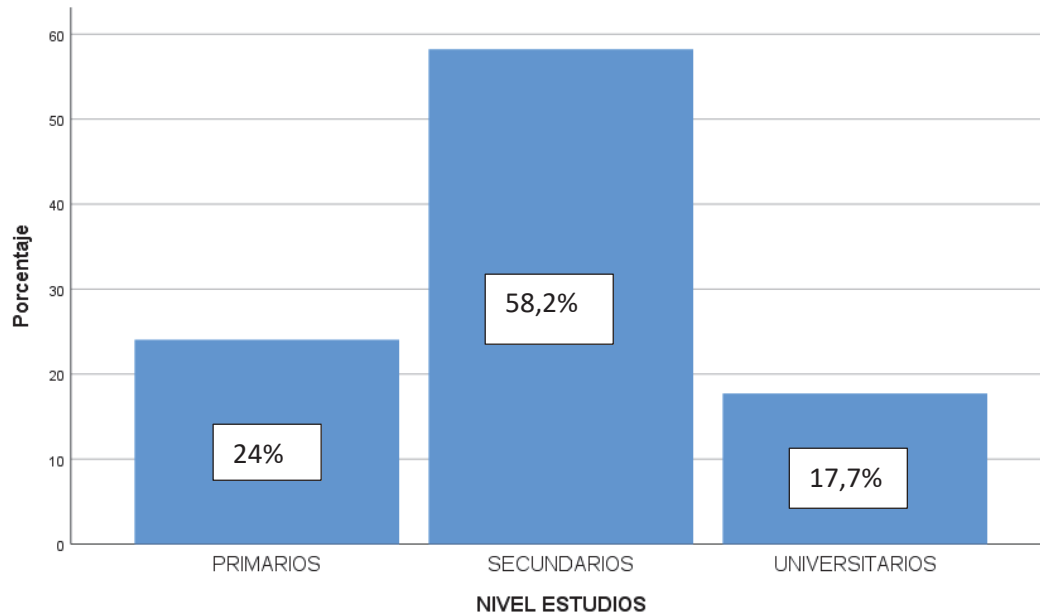
Se reclutaron 79 pacientes para el estudio, cuya distribución por sexos fue de 40 varones (50,6%) y 39 mujeres (49,4%).

La edad media de los pacientes incluidos fue de 59,9 años ( $\pm 10,8$ ) para el sexo femenino y 68,2 años ( $\pm 9,5$ ) para el masculino. La media de edad en la que se diagnosticó el cáncer en los pacientes fue de 58,4 años ( $\pm 11$ ) (Gráfico 1).



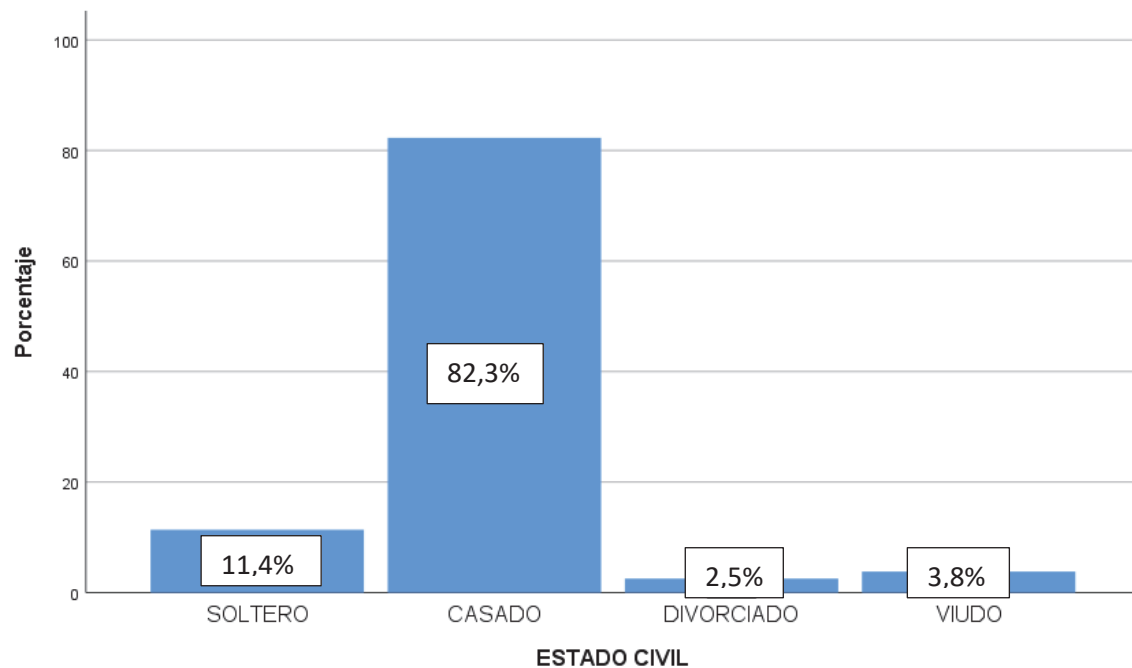
**Gráfico 1. Edad media al diagnóstico del cáncer.**

Respecto al nivel de estudios de los pacientes, predominaron los estudios secundarios (58,2%), seguido de estudios primarios (24%) y por último los estudios universitarios (17,7%) (Gráfico 2).



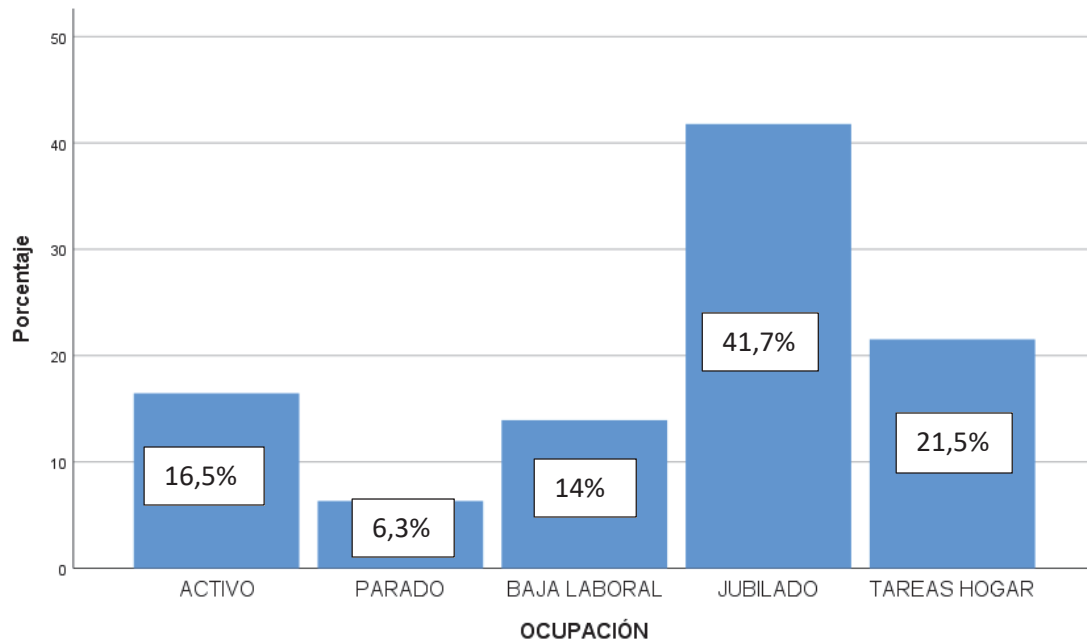
**Gráfico 2. Nivel de estudios.**

Referente al estado civil de los participantes, el 82,3% estaban casados, 2,5% divorciados, 11,4% solteros y 3,8% en estado de viudedad (Gráfico 3).



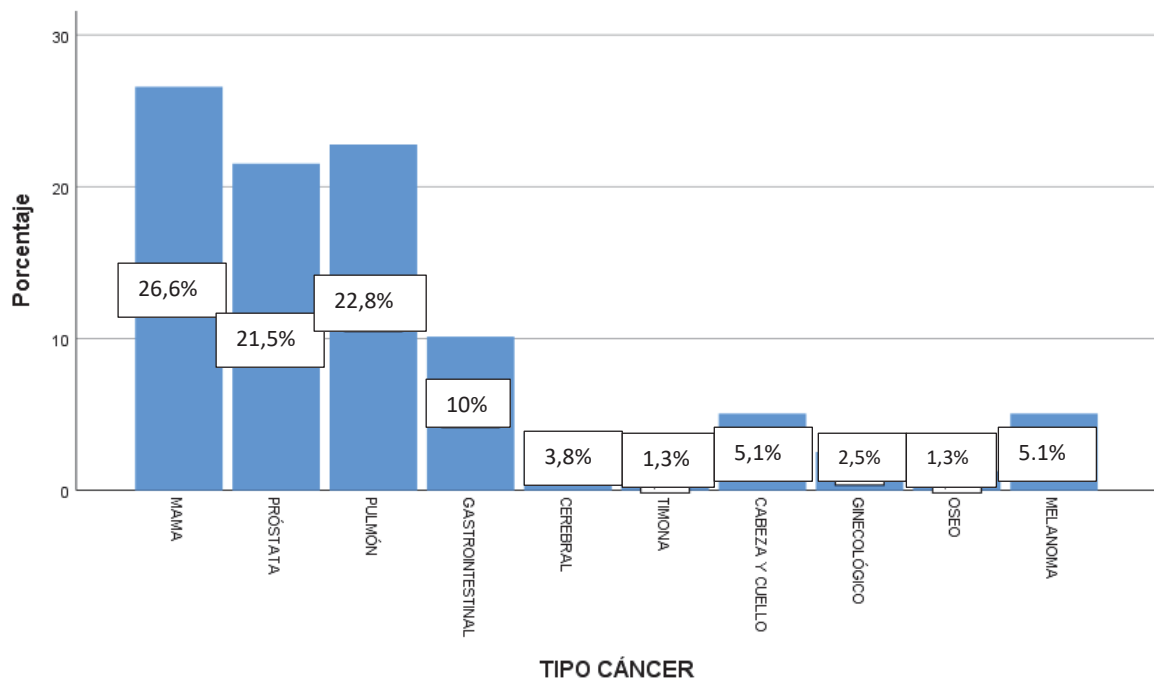
**Gráfico 3. Estado civil.**

La mayoría de los pacientes estaban jubilados (41,7%), incluyéndose en este grupo tanto la jubilación por edad como por enfermedad, y dedicados a las tareas domésticas (21,5%), encontrándose en activo solo el 16,5%, seguidos de baja laboral (14%) y parados (6,3%) (Gráfico 4).



**Gráfico 4. Ocupación laboral.**

En cuanto a la localización del cáncer, el más frecuente es el de mama (26,6%), seguido del de pulmón (22,8%) y próstata (21,5%). Menos frecuentes son los que afectan el aparato digestivo (10%), el melanoma y el cáncer de cabeza-cuello, ambos con el mismo porcentaje (5,1%), seguidos de los tumores cerebrales (3,8%), el de origen ginecológico (2,5%), el timoma, y tumores óseos, ambos con un 1,3% de frecuencia (Gráfico 5).



**Gráfico 5. Tipo de cáncer.**

Sobre el estado de la enfermedad en el que se encuentran los pacientes en el momento en el que se realizó el estudio, en el 70,9% de los casos la enfermedad se encontraba localizada y en el 29,1% era metastásica.

Con respecto al tratamiento aplicado en estos 79 pacientes, el 100% recibió QT y el 96,2% también fue tratado con RDT. De todos ellos, 11 (13,9%) estaban en tratamiento actual con inmunoterapia (IT), en estos casos la empleada fue anti-PDL1/PD1.

Con relación a los tumores que se benefician de terapia adyuvante hormonal, cáncer de mama y de próstata, las 21 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama precisaron cirugía. De éstas, 19 (90,4%) requirieron vaciamiento ganglionar y 11 (52,3%) reconstrucción mamaria. Respecto al tratamiento adyuvante hormonal, 15 (71,3%) la precisaron (28,5 % SERM y 42,8 % IA).

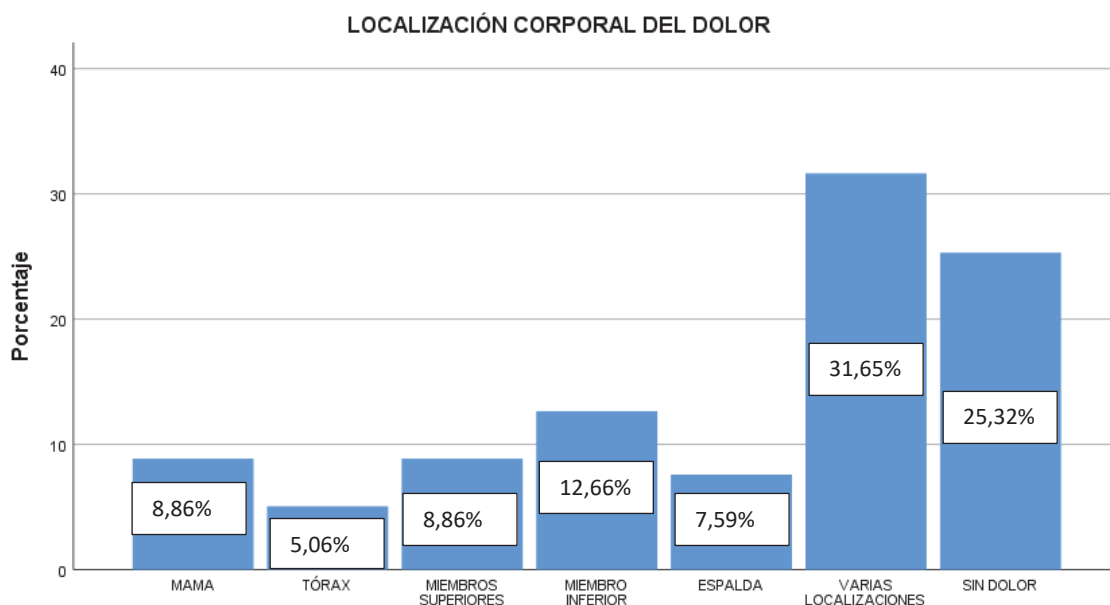
En lo que al cáncer de próstata y su tratamiento hormonal se refiere, de los 17 pacientes que fueron diagnosticados, 6 (35,3%) requirieron terapia antiandrogénica (agonistas de LHRH en todos ellos).



El dolor fue valorado por varios instrumentos de medida, obteniéndose los siguientes resultados (media±desviación estándar):

- Escala EVA: 2,4 ± 0,3 puntos.
- Cuestionario BIP-dolor: 7,9 ± 1,0 puntos.
- Cuestionario BIP-interferencia actividades diarias que ocasiona el dolor: 5,6 ± 1,0 puntos.

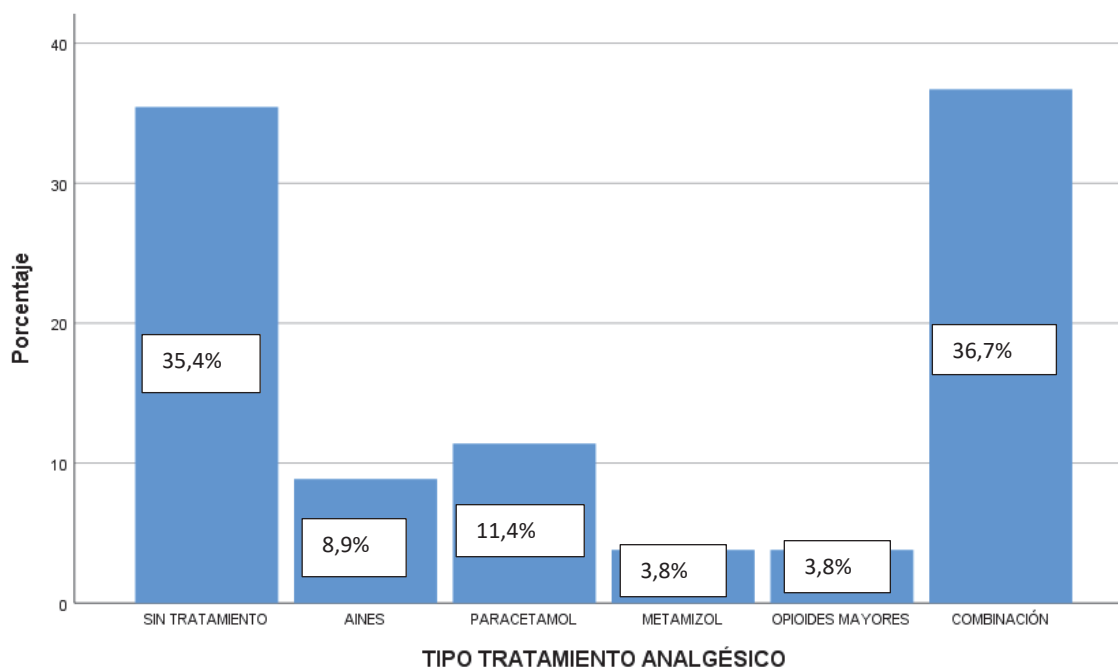
En cuanto a la localización corporal del dolor, en el 43% de los casos era localizado en una única región corporal, mientras que en el 31,6% se localizaba en varias regiones corporales a la vez (Gráfico 6).



**Gráfico 6. Localización corporal del dolor.**

El 64,6% consumían analgésicos, como consecuencia del dolor, vs el 35,4% que no lo hacían. En cuanto al tipo de analgésicos (Gráfico 7):

- 7 (8,9%) AINES
- 9 (11,4%) paracetamol
- 3 (3,8%) metamizol
- 3 (3,8%) opioides mayores
- 29 (36,7%) precisan combinación de estos analgésicos.



**Gráfico 7. Uso de analgésicos.**

El 20,3% de nuestros pacientes consumía antidepresivos.

El 26,6 % (n=21) de los pacientes mostraban astenia matutina, mientras que el 34,2 % (n=27) la refería a lo largo de todo el día. El 39,2% (n=31) no presentó este síntoma.

La astenia a su vez fue valorada con el cuestionario BFI. Según la puntuación de éste, el 26,5% (n=21) de los pacientes mostraba astenia moderada, el 9% (n=7) severa y el resto de los individuos no la presentó (64,5%, n=51).

Se valoró el descanso nocturno mediante el número de noches a la semana con dificultad para conciliar el sueño, con una media de  $2,5 \pm 0,3$  noches, y con el número de noches a la semana que se despertaban, cuya media fue de  $2,3 \pm 0,3$  noches.

El diagnóstico de fibromialgia (FM), a través del cuestionario WPI/SS, fue positivo en el 14% (n=11) de los casos. Respecto a la repercusión que ejerce esta patología sobre la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes, éstos presentaron una media para el cuestionario S-FIQ de  $34,7 \pm 1,7$  puntos.

La calidad de vida fue medida de forma global con el cuestionario EORTC-QoL-C30, destinado para ello en pacientes oncológicos, que presentó una media de  $49,3 \pm 1,3$  puntos.

Con relación a los antecedentes reumáticos familiares de los individuos que participaron en el estudio, el 20,3% (n=16) tenían familiares de primer grado con antecedentes. La patología reumática de las que estaban diagnosticados los familiares fue:

- artrosis 16,5% (n= 13)
- AR 1,3% (n=1)
- otras patologías reumáticas 2,5% (n=2).

## **5.2. Prevalencia de Patología Reumática en pacientes oncológicos.**

Las manifestaciones reumáticas en los pacientes oncológicos incluidos en el estudio fueron las siguientes: artromialgias, artritis, FM y OP. Dentro de éstas, también se consideraron las patologías reumáticas inflamatorias diagnosticadas previamente al diagnóstico tumoral, como las que pudieran diagnosticarse durante el transcurso del tratamiento oncológico.

### **5.2.1. ARTROMIALGIAS.**

Aparecieron en 57 pacientes (73%), de los cuales 44 ya sufrían este síntoma previamente al inicio de la terapia oncológica.

La media de días transcurridos desde el inicio del tratamiento oncológico y la aparición de este síntoma fue de 55,8 días ( $\pm 9,3$ ).

35 pacientes la precisaron la valoración por su médico de Atención Primaria por este motivo. De éstos, 14 pacientes contaron además con la evaluación por parte del servicio de Reumatología.

No se cuentan diferencias en cuanto a la presencia de antecedentes familiares en pacientes con artromialgias frente a las que no las tenían.

En cuanto a la evolución de las artromialgias según el criterio de los pacientes tras finalizar la terapia oncológica, el 20,2% manifestó encontrarse mejor, mientras que el 16,5% refirió empeorar y el 1,3% indicó la desaparición de estas.

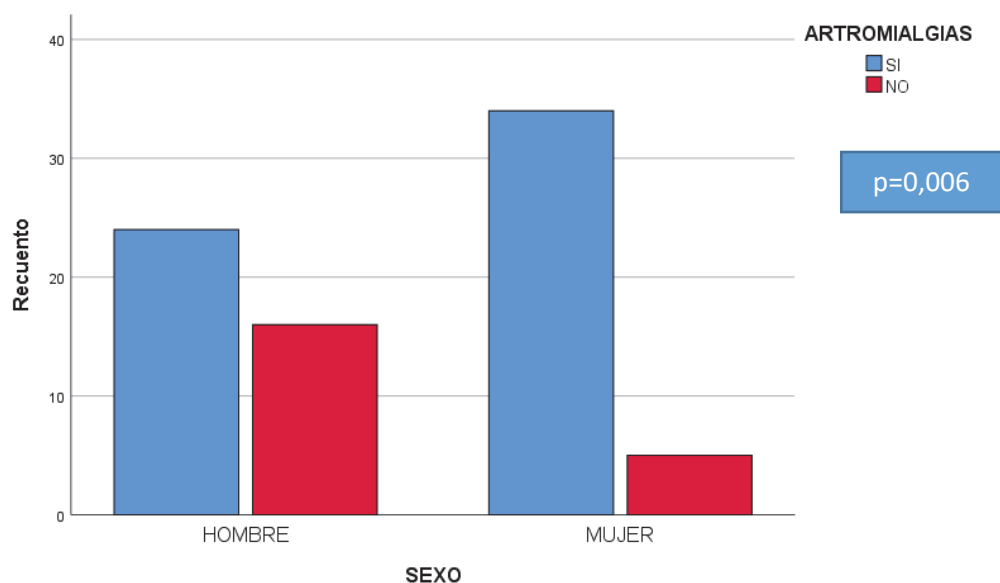
Respecto al número de noches con dificultad para conciliar el sueño en pacientes con artromialgias, se encontró una media de 2,9 días ( $\pm 2,6$ ) vs 1,5 días ( $\pm 2,1$ ) en pacientes sin este

síntoma (**p=0,032**). En cuanto al número de noches que se despierta a la semana, los pacientes con artromialgias tiene una media de 2,81 ( $\pm 2,7$ ) vs 1,1 ( $\pm 2,0$ ) en pacientes sin este síntoma (**p=0,004**).

Analizando el dolor según la escala EVA en los pacientes con artromialgias, la media es de 2,8 puntos ( $\pm 2,7$ ), frente a 1,1 ( $\pm 2,2$ ) en los pacientes sin este síntoma (**p=0,03**). En cuanto al impacto de las artromialgias sobre el cuestionario S-FIQ y BIP, la media de estos cuestionarios para los pacientes con artromialgias es de 36,7 puntos ( $\pm 15,7$ ) y 6,8 ( $\pm 10,3$ ) respectivamente vs 29,1 ( $\pm 11,4$ ) y 2,6 ( $\pm 6,5$ ) para los que no las presentan (**p=0,014 y p=0,002**, respectivamente).

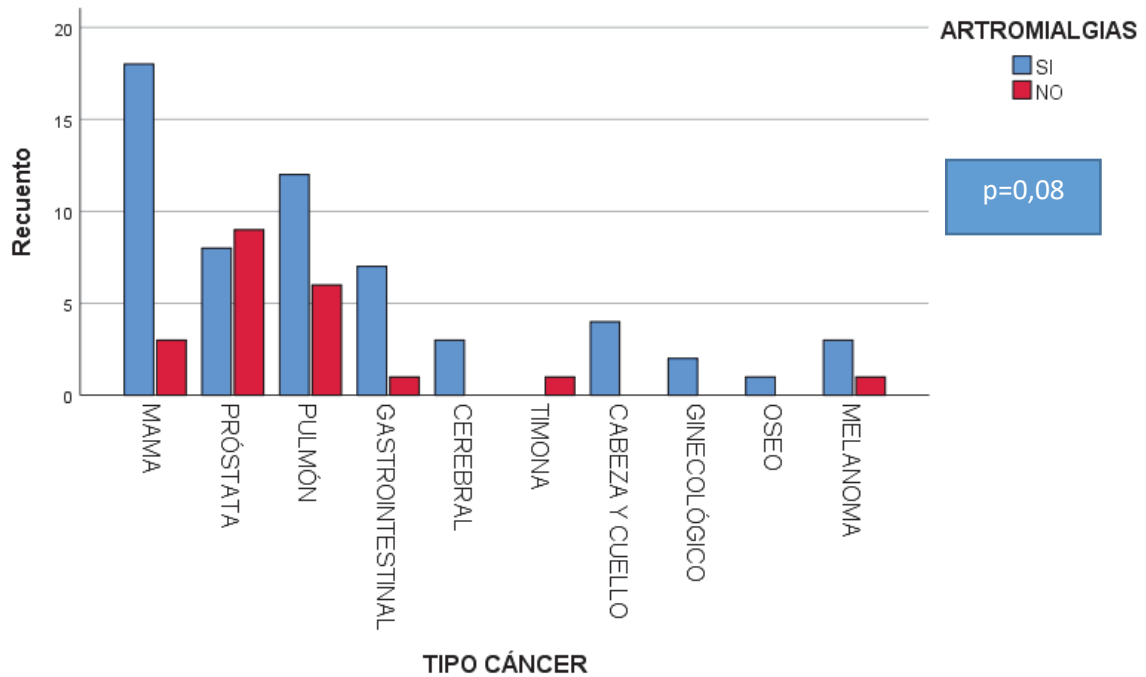
Cuando analizamos la relación entre la presencia de artromialgias con el resto de las variables observamos los siguientes resultados:

- El sexo masculino las presentó en el 41,4% frente al 58,6% en las mujeres (**p=0,006**) (Gráfico 8).



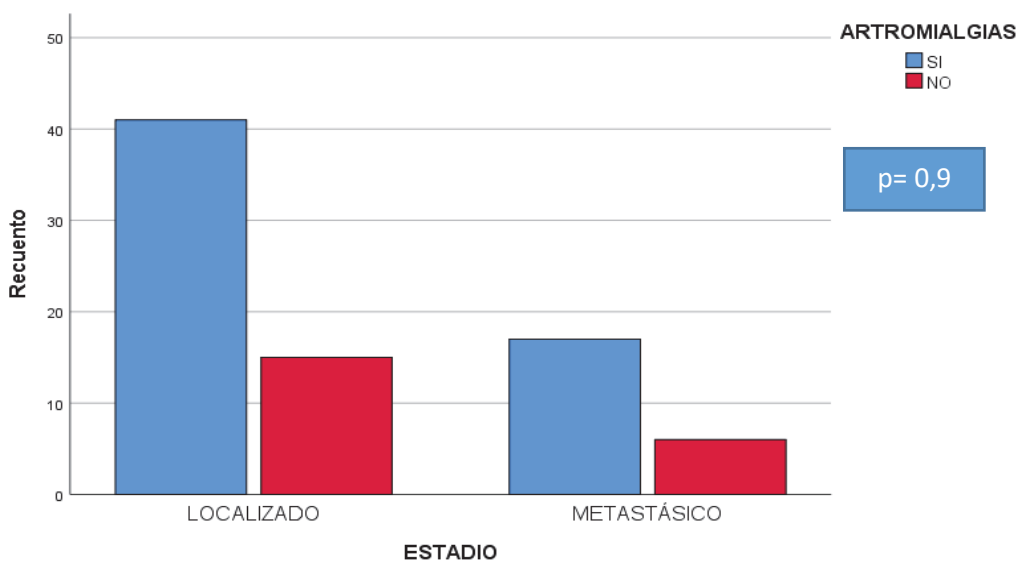
**Gráfico 8. Distribución de artromialgias por género.**

- No encontramos relación entre la presencia de artromialgias y el nivel de estudios (**p=0,8**), el estado civil (**p=0,54**) y la ocupación laboral (**p=0,39**).
- Tampoco encontramos relación entre la presencia de artromialgias y el tipo de tumor (**p=0,08**). Siendo los tumores con mayor porcentaje de artromialgias el de mama (31%), pulmón (20%), próstata (13%) y aparato digestivo (12%) (Gráfico 9).



**Gráfico 9. Presencia de artromialgias según el tipo de cáncer.**

- Tampoco se encontraron diferencias entre el estadio tumoral y la presencia o no de artromialgias ( $p=0,9$ ) (Gráfico 10).

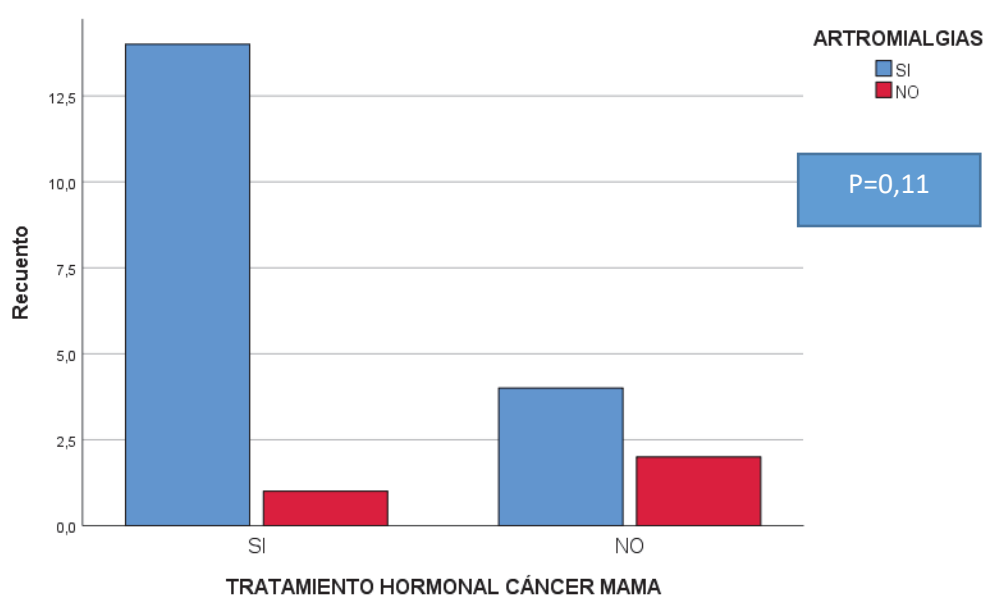


**Gráfico 10. Distribución de artromialgias según estadio tumoral.**

- En el caso de cáncer de mama, no se encontró relación entre la presencia de artromialgias y la reconstrucción mamaria ( $p=0,59$ ), y/o el vaciamiento ganglionar ( $p=0,3$ ).

Siguiendo con el cáncer de mama, valoraremos a continuación la variable artromialgias y su relación con el tratamiento hormonal y el tipo de hormona empleada:

- El porcentaje de pacientes con artromialgias y tratamiento hormonal, independientemente del tipo, es del 93,3% ( $n=14$ ) vs 6,7% ( $n=1$ ) que no las presentan ( $p=0,11$ ) (Gráfico 11).



**Gráfico 11. Distribución de artromialgias con tratamiento hormonal en el cáncer de mama.**

- En cuanto a la presencia de artromialgias y su relación con el tipo de terapia hormonal, las pacientes con SERM las presentan en el 100% de los casos ( $n=6$ ), mientras que las que toman IA las padecen en el 88,9% ( $n=8$ ) ( $p=0,3$ ).

Respecto a la relación el tratamiento hormonal antiandrogénico para el cáncer de próstata y la presencia de artromialgias, no encontramos relación entre ambas variables ( $p=0,4$ ).

Tampoco encontramos relación entre la presencia de artromialgias y otros tratamientos oncológicos (RDT  $p=0,28$ , IT  $p=0,3$ ). En relación con la QT, no se realizó dicho análisis puesto que todos los pacientes la recibieron.

Con respecto a la relación entre las artromialgias y la toma de antidepresivos, el 75% (n=12) de los pacientes que consumen este tipo de fármaco las padecen vs el 25% (n=4) que no las presentan ( $p=0,87$ ).

### 5.2.2. PATOLOGÍA REUMÁTICA.

De todos los pacientes incluidos en el estudio, 7 (8,8%) estaban diagnosticados previamente de patología reumática: 2 de AR (2,5%), 1 EspA (1,3%) y 4 (5%) de artritis seronegativa.

De estos pacientes, 5 continuaron con su tratamiento reumatológico durante el tratamiento oncológico:

- 2 pacientes con artritis seronegativas (una con hidroxicloroquina y la otra con antiTNF $\alpha$ ).
- 2 AR (ambas con metotrexato).
- 1 EspA (antiTNF $\alpha$ ).

#### 5.2.2-1. ARTRITIS.

Respecto a los pacientes que desarrollaron artritis (n=18) durante el proceso terapéutico oncológico, éstos tenían una edad media de 55,1 años ( $\pm 11,7$ ). Todos estuvieron en tratamiento con QT, ninguno de los pacientes que recibieron RDT desarrolló este síntoma y sí lo hicieron el 11,1% (n= 2) de los pacientes que recibieron IT.

El 22,8% (n=18) de los pacientes presentaron artritis desde el inicio del tratamiento oncológico. En ellos se observó un empeoramiento de la artritis, según el criterio del paciente, durante el transcurso de la terapia en el 16,5 % (n=13) de los casos, mientras que un 6,3% (n=5) no tuvo modificaciones en el grado de su artritis. Por esta manifestación reumática fueron valorados en el servicio de Reumatología 8 pacientes.

En cuanto a la artritis y la terapia hormonal, de los 7 pacientes con TDA solo 1 presentó esta manifestación, mientras que presentaron artritis 3 de las 15 pacientes que se encontraban en tratamiento antiestrogénico. Las pacientes con SERM presentaron artritis en 2 casos frente a 1 que se encontraba en tratamiento con IA ( $p=0,2$ ).

Si tenemos en cuenta los antecedentes familiares de patología reumática y la variable artritis, 4 pacientes tenían antecedentes familiares de patología reumática frente a 14 que no los tenían ( $p=0,8$ ).

A continuación, se muestran datos de media y desviación típica de los distintos cuestionarios realizados a los pacientes y su relación con la presencia, o no, de la variable artritis (Tabla 4):

CUESTIONARIO	ARTRITIS	NO ARTRITIS	VALOR P
EVA	4,2 (± 2,6)	1,8 (±2,4)	<b>0,01</b>
S-FIQ	43,4 (±18)	32,12 (±13)	<b>0,01</b>
BPI DOLOR	13,7 (±9,3)	6,24 (±8,9)	<b>0,01</b>
BPI INTERFERENCIA ACTIVIDADES	10,0 (±10,1)	4,39 (±9)	<b>0,01</b>
EORTC-QoI-C30	55,9 (±12,4)	47,36 (±10,7)	<b>0,01</b>
EDAD DIAGNÓSTICO TUMOR	55,1 (±11,7)	59,3 (±10,7)	0,2
DÍAS DESDE EL INICIO TRATAMIENTO E INICIO DE ARTROMIALGIAS	48,4 (±28,8)	62,64 (±29,1)	0,1
Nº NOCHES SE DESPIERTA A LA SEMANA	2,9 (±2,7)	2,20 (±2,6)	0,3
Nº NOCHES DIFICULTAD CONCILIAR SUEÑO A LA SEMANA	2,8 (±2,8)	2,5 (±2,5)	0,7

**Tabla 4. Diferencias entre cuestionarios en función de la presencia o no de artritis.**

A pesar de que presentaron artritis como manifestación reumatológica 22,8% (n=18) de los pacientes, la determinación de los RFA solo se realizó a 15. En 6 de ellos se mostraron elevados y en 9 resultaron normales. El análisis estadístico, muestra una relación significativa entre la variable artritis y la elevación de los RFA (**p= 0,04**). La determinación de anticuerpos fue positiva en 6/18 pacientes.



En cuanto a los pacientes que mantuvieron el tratamiento con FARME durante toda la terapia oncológica, tanto los que lo tomaban previamente como los que lo iniciaron durante el proceso neoplásico, se distribuyeron de este modo:

- 1 paciente con metotrexato
- 1 paciente con anti-TNFalfa
- 1 paciente con hidroxicloroquina
- 2 pacientes con esteroides.
- El resto se manejaba con antiinflamatorios y analgésicos.

Finalizaremos el análisis de la variable artritis comentando que de los pacientes (n=18) que presentaron este síntoma, el 94,5% consumían analgésicos frente al 5,5% que no los precisó (p=0,04).

#### *5.2.2-2. FIBROMIALGIA.*

En cuanto a la fibromialgia (FM), ningún paciente estaba diagnosticado previamente de esta patología al inicio del estudio, pero durante el transcurso, cumplieron criterios por el cuestionario WPI/SS el 13,9% (n=11) de los pacientes.

La edad media de los pacientes diagnosticados de FM fue de 49,3 años ( $\pm 6,4$ ).

Desde el punto de vista del bloqueo hormonal, todos los pacientes con TAD tuvieron un cuestionario WPI/SSS negativo para el diagnóstico de FM. En el caso de las pacientes con cáncer de mama, ninguna en tratamiento antiestrogénico tuvo un cuestionario positivo frente a tres sin dicho tratamiento (p=0,15).

A continuación, se muestran la relación y diferencias encontradas entre las distintas variables estudiadas con el cumplimiento o no de los criterios diagnósticos de FM (Tabla 5).

VARIABLE	FM	NO FM	VALOR P
Uso de antidepresivos (%)	63,6	13,2	<b>0,01</b>
Valoración Atención Primaria (%)	81,8	38,2	<b>0,01</b>
Antecedentes patología reumática familiar (%)	45,5	16,2	<b>0,04</b>
EVA (puntos)	4,9 ( $\pm 3,0$ )	1,99 ( $\pm 2,4$ )	<b>0,03</b>
S-FIQ (puntos)	52,6 ( $\pm 14,7$ )	31,8 ( $\pm 13$ )	<b>0,01</b>
Cuestionario BPI-dolor (puntos)	16 ( $\pm 10,4$ )	6,6 ( $\pm 8,8$ )	<b>0,03</b>
Cuestionario BPI-interferencia actividades (puntos)	15,5 ( $\pm 11,4$ )	4,1 ( $\pm 8,4$ )	<b>0,01</b>
Cuestionario EORT-QoL-C30 (puntos)	65,4 ( $\pm 14$ )	46,7 ( $\pm 8,8$ )	<b>0,01</b>

**Tabla 5. Relación de las distintas variables con la presencia/ausencia de FM.**

El resto de las variables estudiadas, no mostraron diferencias respecto al diagnóstico o no de FM.

### 5.2.2-3. METABOLISMO ÓSEO.

El 32,9% (n=26) tenían realizada densitometría ósea (DXA) durante el seguimiento médico del proceso oncológico, siendo diagnosticados de OP, según los valores de esta prueba, 8 pacientes, y de osteopenia 7.

Respecto a los pacientes que se encontraban en tratamiento para OP (19% (n=15)), fueron tratados todos los que presentaron valores de osteoporosis en la DEXA, los que tenían fracturas osteoporóticas 7,6% (n=6), además de los pacientes con osteopenia en la DEXA junto otros factores de riesgo mayores para el desarrollo de fracturas osteoporóticas.

Los fármacos utilizados para tratar esta patología fueron:

- Denosumab en 10 pacientes
- Bifosfonatos en 5
- Suplementos de calcio-vitamina D empleados en 23 pacientes.

En cuanto al número de fracturas osteoporóticas surgidas durante el tratamiento, se contabilizaron un total de 8, siendo la localización más frecuente la vertebral en el 7,6 % (n=6) de los casos, seguida de la cadera en el 2,5 % (n=2).

El 92,3% de las mujeres evaluadas eran menopáusicas. De este grupo, (n=17) comenzó el climaterio tras el inicio del tratamiento oncológico, teniendo el resto una menopausia fisiológica y no secundaria.

Sobre la castración hormonal farmacológica, de los 6 pacientes con terapia de deprivación androgénica (TDA), uno tenía osteoporosis (OP) y otro osteopenia. En caso de las mujeres con terapia antiestrogénica (n=15), 3 tenían OP y 4 osteopenia (p> 0,05).

De las pacientes que recibieron quimioterapia (QT), 8 tenían OP, mientras que 7 tenían osteopenia. De las pacientes que recibieron inmunoterapia (IT), 2 fueron diagnosticadas de OP.

### 5.3. Relación existente entre tratamientos oncológicos y calidad de vida.

En este apartado se compara la posible relación entre los distintos tratamientos oncológicos analizados en este estudio (quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, terapia antiandrogénica y terapia antiestrogénica) y la calidad de vida (CV) de los pacientes oncológicos.

En cuanto a la influencia de los tratamientos oncológicos sobre la calidad de vida, en la tabla 6 mostramos las diferencias en medias ( $\pm$ desviación típica) de distintos cuestionarios en función de si los pacientes recibieron o no dichos tratamientos: podemos ver como el cuestionario EORTC-QoL-C30 no se ve modificado por ningún tratamiento y como la inmunoterapia empeora claramente la puntuación de los cuestionarios BIP para el dolor y la interferencia con las actividades de la vida diaria.

CUESTIONARIO (media $\pm$ desviación típica)	TRATAMIENTO			
	IT	RDT	TDA	TAE
<b>BPI DOLOR</b>	Si: 18,2 $\pm$ 11,9	Si: 7,6 $\pm$ 9,3	Si: 3 $\pm$ 4,1	Si: 6,5 $\pm$ 7,5
	No: 6,4 $\pm$ 8,2	No: 15 $\pm$ 15,1	No: 2,4 $\pm$ 3,9	No: 12,8 $\pm$ 7,2
	<b>p=0,001</b>	p=0,3	p=0,6	p=0,1
<b>BPI INTERFERENCIA ACTIVIDADES</b>	Si: 16,1 $\pm$ 13,7	Si: 5,4 $\pm$ 9,3	Si: 0,8 $\pm$ 1,1	Si: 3,9 $\pm$ 9,1
	No: 4,1 $\pm$ 7,8	No: 11 $\pm$ 6,4	No: 1,3 $\pm$ 2,3	No: 13,3 $\pm$ 11,7
	<b>p=0,001</b>	p=0,2	p=0,8	p= 0,008
<b>EORTC-QoL-C30</b>	Si: 53 $\pm$ 8,6	Si: 49,5 $\pm$ 11,7	Si: 45,6 $\pm$ 8,3	Si: 49,5 $\pm$ 9,2
	No: 48,7 $\pm$ 11,9	No: 43,6 $\pm$ 11,5	No: 44,5 $\pm$ 8,3	No: 55,3 $\pm$ 12,7
	p=0,09	p=0,4	p=0,3	p=0,3

**Tabla 6. Influencia del tratamiento oncológico en variables de calidad de vida.** QT: quimioterapia, RDT: radioterapia, IT: inmunoterapia, TDA: terapia antiandrogénica, TAE: terapia

antiestrogénica. Brief Fatigue Inventory (BFI), European Organisation for Research and Treatment of Cancer life quality measurement (EORTC-QoL-C30), Brief Pain Inventory para interferencia actividades y dolor (BPI dolor y BPI interferencia actividades), p: significación estadística.



## VI. DISCUSIÓN.

En el presente trabajo, se han estudiado las características de las manifestaciones reumáticas en 79 pacientes oncológicos y la posible relación existente entre éstas y los tratamientos empleados, además de la influencia que pudieran tener los antecedentes personales y familiares de enfermedades reumatológicas.

Por una parte, los tumores malignos pueden desarrollar síndromes reumáticos paraneoplásicos y viceversa, pues diversos procesos reumáticos pueden aumentar el riesgo de padecer determinados tipos de cáncer. Y por otra, los propios fármacos empleados para el manejo de los procesos neoplásicos pueden dar lugar a manifestaciones reumáticas, al igual que el propio tumor, bien a nivel local o de forma metastásica.

Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo. La International Agency for Research on Cancer estimó que en el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 19,3 millones de casos nuevos en el mundo (últimos datos disponibles a nivel mundial estimados dentro del proyecto Global Cancer Observatory, GLOBOCAN)<sup>(95)</sup>. Sin embargo, debido a la pandemia de la COVID-19, creemos que el número de cánceres diagnosticados en el 2020 fue menor al número real existente.

En nuestro país, el cáncer es también una de las principales causas de morbi-mortalidad, siendo la estimación del número de cánceres diagnosticados en España para el año 2021 de 276.239 casos, según los cálculos de Red Española de Registro de Cáncer (REDECAN), sin considerar el posible efecto de la pandemia como se ha comentado previamente<sup>(96)</sup>.

Teniendo en cuenta estos datos, cobra importancia el reconocer las diversas manifestaciones reumáticas de los tratamientos oncológicos y el impacto que pueden ocasionar a distintos niveles, como en la calidad de vida, relación con patología autoinmune subyacente, metabolismo óseo, entre otros, tratándose de un reto tanto para el oncólogo como para el reumatólogo, pues ambos precisan de la suficiente destreza clínica para identificarlas y tratarlas.

En nuestra cohorte, los cánceres más frecuentes fueron el de mama (26,6%), seguido del de pulmón (22,8%) y el de próstata (21,5%). Dichos datos difieren con los aportados por la SEOM<sup>(97)</sup>, donde los tumores más frecuentes son los de mama (11,7%), pulmón (11,4%), colon y recto (10%), próstata (7,3%), y vejiga urinaria (3%), pero hay que tener en cuenta que solo se reclutaron pacientes del servicio de Oncología Radioterápica, pudiendo esto ser un sesgo de selección para el estudio.

En cuanto a las manifestaciones reumáticas en los pacientes oncológicos de nuestro estudio, las artromialgias ocurrieron en un 73% de los pacientes, porcentaje superior a los estudios revisados<sup>(20,21,43,44,57,62-65,70,98)</sup> y con una media de aparición de 56 días desde que se inicia el tratamiento oncológico.

Cuando valoramos las artromialgias por quimioterapia (QT), el 100% de nuestros pacientes las sufrieron, dato que concuerda con el hallado en el estudio realizado por Kim et al <sup>(99)</sup>.

Las artromialgias secundarias a inmunoterapia (IT), aparecen en el 60% de nuestros pacientes que fueron tratados con esta terapia, porcentaje superior al encontrado en la literatura, donde la prevalencia se encuentra en torno al 5-43%<sup>(8,10,44,100)</sup>.

Respecto a las artromialgias secundarias a la terapia hormonal, para las asociadas a la terapia deprivación androgénica (TAD) la prevalencia en nuestro estudio fue del 66,6%, sufriendo este síntoma el doble de pacientes con dicho tratamiento respecto a los que están sin esta terapia, sin embargo existe una evidencia limitada en la literatura al respecto<sup>(43,56)</sup>. No obstante, si comparamos nuestros datos con los obtenidos en el estudio realizado por Inoue Shogo et al, podemos ver que en éste, los pacientes con cáncer de próstata que recibieron TDA también manifestaron más artromialgias, pero en este caso, con un riesgo casi tres veces superior para desarrollar síntomas articulares y debilidad muscular, respecto a los que no se encontraban con dicho tratamiento<sup>(56)</sup>.

Los pacientes de nuestra cohorte que estaban en tratamiento con inhibidores de la aromatasa (IA), desarrollaron artromialgias con mayor frecuencia que los que no los tomaban (93,3% vs 67,7%). Estas manifestaciones articulares aparecieron con mayor prevalencia que en los estudios revisados, donde se encontraron en torno al 20-70% con los IA<sup>(41,43)</sup>.

En cuanto al tiempo medio de su aparición, en la literatura revisada, las artromialgias por IA aparecen en los 2-3 primeros meses desde el inicio de este tratamiento<sup>(43,44)</sup> con datos similares



en nuestro estudio, mientras que las generadas por QT aparecen a los pocos meses de completar el tratamiento con esta terapia<sup>(7,8,57)</sup>, datos similares también a los obtenidos en nuestro trabajo (1,8-2 meses). En el caso de la IT, suelen aparecer más tarde, dentro de los 3-6 meses de su inicio<sup>(7,8)</sup>, como los hallados por nuestra parte (2,4 meses).

En cuanto a la evolución de las artromialgias, en nuestro estudio, los pacientes tratados con QT sufrieron agravamiento de estas durante el tratamiento oncológico en el 16,5%, mejoraron el 20,2% y desaparecieron al final del tratamiento en el 1,3%. Con respecto al trabajo de Aref H. Amiri, sus datos difieren con respecto a los nuestros, empeoraron el 23,52%, el 11,76% tuvo remisión completa y el 64,7% mejoró al completar la QT<sup>(57)</sup>.

La artritis en nuestra población aparece en el 22,8% de los casos, dato por lo general inferior a los encontrados en la literatura, probablemente debido a nuestro tamaño muestral y a que en los estudios revisados, la artritis suele ser incluida junto a las artromialgias<sup>(20,21,43,44,57,62-65,70,98)</sup>, por lo que no es posible conocer su prevalencia de forma individualizada. En los trabajos de Aref H. Amiri et al<sup>(57)</sup> y Warner et al<sup>(98)</sup>, la incidencia de artritis fue del 41,2% y 34,7% respectivamente, datos superiores a los hallados por Capelli o Kostine cuya incidencia ronda el 20%<sup>(100,101)</sup>.

La artritis asociada al bloqueo hormonal, no apareció en ninguno de nuestros pacientes con TDA, mientras que lo hizo en el 71,4% de las pacientes con IA, prevalencia algo superior a los estudios revisados donde la artritis asociada a los IA aparece en torno al 20-70%<sup>(41,43)</sup>.

En cuanto al momento de aparición de la artritis, suele hacerlo al inicio de comenzar el tratamiento oncológico, experimentando empeoramiento el 16,5% de nuestros pacientes con la terapia oncológica. Respecto a la evolución de esta sintomatología, no podemos aportar datos sobre ello con la bibliografía revisada<sup>(10,57,100,101)</sup>, pues valoran de forma conjunta la evolución de la artritis y artromialgias con el tratamiento oncológico, siendo la evolución de las mismas la que se ha comentado previamente.

La osteoporosis (OP) presenta una prevalencia en España para mujeres mayores de 50 años del 26%, y en varones mayores de 50 años del 8,1% (incrementándose hasta el 11,3% por encima de los 70 años)<sup>(102)</sup>.

En nuestra población oncológica, la prevalencia de OP fue del 17,6%, dato similar a los hallados en otros estudios como el de Hernández San Gil et al, cuya prevalencia fue del 16,5% o la del estudio realizado por B. Bouvard et al, en el que la prevalencia estaba en torno al 20%<sup>(103)</sup>. Sin embargo en el estudio realizado por Cody Ramin, la prevalencia fue superior (25%)<sup>(104)</sup>, resultados probablemente debidos a su mayor tamaño muestral.

La terapia hormonal juega un papel importante en la disminución de la densidad mineral ósea (DMO). La prevalencia de fracturas en aquéllas pacientes diagnosticadas de cáncer de mama sin tratamiento hormonal (tanto pre como postmenopaúsicas) y que carezcan de otras causas que justifiquen fracturas, como pueden ser las metástasis óseas, es similar a la de la población general<sup>(105)</sup>. Ello queda de manifiesto en la literatura revisada<sup>(104,106,107)</sup>, pues iniciado el tratamiento hormonal, el tamoxifeno (TX) origina una pérdida de DMO en torno al 1-2 %/año, los inhibidores aromatasas (IA) la producen en torno al 2-3%/año, mientras que los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y el fallo ovárico por QT disminuyen la DMO un 7,7% y 7%/año respectivamente. Si las mujeres son tratadas en combinación con IA y agonistas de la GnRH, la pérdida aumenta al 11%/año aproximadamente<sup>(107)</sup>. En nuestro estudio, no se pudo comparar este deterioro de la densidad ósea asociado a la hormonoterapia, pues se trató de un estudio transversal donde se realizó una única determinación de la DMO.

Siguiendo con la hormonoterapia y la OP, en nuestra población de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en tratamiento con IA, el 25% tenía OP, mientras que el 33,3% tenía osteopenia. Este grupo presentó 8 fracturas de origen osteoporótico, siendo la localización más frecuente la vertebral (7,6 %) como en el estudio realizado con la cohorte B-ABLE<sup>(106)</sup> seguida de la fractura de cadera (2,5%). Observamos que la incidencia de fractura de cadera en nuestro estudio es mayor que la de la cohorte B-ABLE (53,3% vs 5,4%), probablemente debido a la ausencia de tratamiento antirresortivo previo a la fractura en nuestras pacientes.

Según la revisión realizada por Taylor et al, los pacientes con terapia de deprivación androgénica (TDA) tienen aumentado el riesgo de fractura general en un 23% y la fractura vertebral en el 40%<sup>(108)</sup>. La prevalencia de OP en el cáncer de próstata se encuentra en torno al 9-53% según los trabajos revisados<sup>(104,106)</sup>, datos similares a los hallados en nuestro estudio, donde la prevalencia fue del 20%.

Al contrario de lo revisado<sup>(104-107)</sup> no encontramos relación entre el tratamiento con el bloqueo hormonal utilizado (IA y TDA) y la presencia o no de OP, probablemente debido al número reducido de pacientes con este tipo de tratamiento en nuestra cohorte.

La fibromialgia (FM) es otra patología estudiada en nuestra población. Se trata de un problema de salud con elevada prevalencia en la sociedad, ya que el 2,4% de la población adulta de España la padece<sup>(40)</sup>. Este porcentaje se ve incrementado en los pacientes oncológicos respecto a la población sana, con una prevalencia en torno al 10,7%<sup>(85)</sup>. No obstante, en algunos trabajos discuten sobre si se conoce la verdadera prevalencia en estos enfermos<sup>(27,85)</sup>. En nuestra población, fueron diagnosticados de FM el 13,9% de los pacientes, prevalencia ligeramente superior a los estudios comentados<sup>(27,85,86)</sup> probablemente porque todos los individuos fueron interrogados sobre ello en la recogida de datos. En todos ellos el diagnóstico se realizó durante el transcurso del tratamiento oncológico, pues no padecían esta enfermedad al inicio del estudio o al menos no estaba diagnosticada previamente por un facultativo.

Respecto a los cuestionarios WPI/SSS (índice dolor generalizado /escala severidad de síntomas) y S-FIQ (cuestionario impacto fibromialgia), según las conclusiones de la literatura revisada<sup>(27,85)</sup>, es necesario investigar más para determinar la verdadera utilidad de los mismos en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes oncológicos, y para poder establecer unos criterios diagnósticos adecuados para ellos que no infraestimen esta patología, puesto que la puntuación de dichos cuestionarios, puede verse artefactada por los propios tratamientos antineoplásicos o el propio cáncer<sup>(27,84,85)</sup>.

Encontramos que todos los cuestionarios analizados en referencia a la calidad de vida, interferencia con actividades de la vida diaria o el dolor global arrojaron peores puntuaciones en pacientes con FM ( $p < 0,05$ ).

La mayoría de los trabajos que analizan la calidad de vida (CV) suelen utilizar un cuestionario general y otro específico para la neoplasia, siendo, en varios casos trabajos longitudinales<sup>(109,110)</sup>. En nuestro caso, hemos encontrado una mejor CV general, con una puntuación media para el cuestionario EORTC-QoL-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30) de  $49,3 \pm 11,6$  puntos, respecto a otros estudios evaluados, que presentan una puntuación para este cuestionario superior a 80 puntos<sup>(109,110)</sup>. Esta diferencia puede ser debida al momento de la recogida de datos, pues la mayoría de los trabajos son longitudinales, donde se ha podido evaluar a pacientes en distintos estadios de enfermedad o con tratamientos activos, otorgando ese hecho peor puntuación en el EORTC-QoL-C30. Otro factor que podría originar esta diferencia de resultados es que lo habitual en la literatura

revisada es realizar la valoración de la CV sobre un grupo de pacientes con el mismo tipo de cáncer, y no sobre diferentes tipos de tumor como es en nuestro caso<sup>(109,110)</sup>.

Se ha observado que la alteración del sueño es un problema clínico frecuente en los pacientes oncológicos. En nuestro trabajo los pacientes presentaron este problema en el 70,8% de los casos, al igual que en los estudios realizados sobre esta área, donde su prevalencia varía en torno 24-95%<sup>(24,111)</sup>. Los trastornos del sueño (TS) en los pacientes oncológicos están incrementados hasta el doble respecto a la población general<sup>(92)</sup> debido entre otros factores, a los tratamientos, la fatiga, el dolor o la depresión que pueden contribuir o ser el resultado de este trastorno<sup>(24,92,111)</sup>. Los pacientes con peor calidad de vida y dolor presentan el doble de despertares nocturnos y problemas para conciliar el sueño. Además, observamos que los pacientes con peor calidad de sueño consumen hasta cuatro veces más antidepresivos respecto a los que duermen mejor. Los trabajos revisados valoran los TS con test específicos como el Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) o el Global sleep quality index (GSQI)<sup>(24,92,111)</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio usamos cuestionarios generales, pudiendo ser esto una limitación.

En cuanto a la prevalencia de otras enfermedades reumáticas inflamatorias, las encontramos en el 8,8% de los individuos, todas ellas diagnosticadas previamente al diagnóstico del proceso neoplásico. La mayoría de los estudios realizados sobre manifestaciones reumatológicas y oncología han sido en el contexto de síndromes paraneoplásicos, por lo que no hemos encontrado trabajos sobre su prevalencia aun siendo ampliamente conocida la relación entre las enfermedades reumáticas y el aumento de incidencia de determinadas neoplasias<sup>(112-117)</sup>. Al referirnos a dichas enfermedades reumáticas diagnosticadas previamente al proceso neoplásico y su comportamiento con la inmunoterapia, en una de las revisiones más actuales sobre el tema, realizada por la EULAR (European League Against Rheumatism), se observó una exacerbación de la patología autoinmune o enfermedad reumatológica inflamatoria en el 50% de los casos cuando se trataba de pacientes diagnosticados de artritis reumatoide, artropatía psoriásica y miositis; dicha exacerbación aumentaba para los pacientes diagnosticados de polimialgia reumática al 64%, siendo menores los porcentajes de exacerbación en otras patologías como lupus eritematoso sistémico (31%), síndrome de Sjögren (43%), esclerosis sistémica (25%) y sarcoidosis (20%)<sup>(60)</sup>. En nuestro estudio obtuvimos datos parecidos, ya que los pacientes diagnosticados previamente de patología reumática inflamatoria empeoraron en el 60% de los casos tras el tratamiento con inmunoterapia (IT).

En este contexto, a los pacientes con enfermedad reumática inflamatoria suelen determinarse tanto reactantes de fase aguda (RFA) como anticuerpos en su evaluación y estudio. Nuestra población mostró elevación de RFA y positividad de algunos anticuerpos (FR, ACPA y ANA) en el 7,6% de los pacientes, al igual que ocurre en la revisión realizada por la EULAR<sup>(60)</sup> o en el trabajo de M. Kostine<sup>(100)</sup> donde, como en nuestra cohorte, muy pocos pacientes son positivos para los distintos anticuerpos estudiados (FR: 3,81%, ACPA:14%, ANA: 6,87%) y solo unos pocos presentan elevación de RFA (2/3 de los pacientes)<sup>(9,41,60,99,100)</sup>.

Finalmente, respecto a la influencia que puedan tener los antecedentes familiares de patología reumática en el desarrollo de síntomas reumatológicos durante el tratamiento oncológico, no existen estudios publicados al respecto hasta el momento. Según los datos arrojados sobre ello en nuestro trabajo, podemos decir que no existe relación entre poseer antecedentes familiares con patología reumática y desarrollar alguno de estos síntomas.

A lo largo de la discusión se han ido comentando distintas limitaciones del trabajo, finalizaremos las mismas puntualizando que el pequeño tamaño muestral de nuestro estudio ha podido limitar la significación estadística de algunos resultados, además de haber realizado el reclutamiento de los pacientes exclusivamente del servicio de Oncología Radioterápica del Área II del Servicio Murciano de Salud. El diseño (observacional y retrospectivo) aporta otra limitación a la hora de valorar los resultados. Por ello, sería interesante realizar estudios prospectivos sobre una serie mayor de pacientes, donde se valorase en mejores condiciones la evolución de las manifestaciones reumáticas en función de los distintos tratamientos oncológicos empleados.



## VII. CONCLUSIONES.

- Las manifestaciones reumáticas con mayor prevalencia en los pacientes estudiados son las artromialgias seguidas de la artritis, osteoporosis y fibromialgia.
- Los inhibidores de la aromatasa son los fármacos que produjeron con mayor frecuencia artritis y artromialgias.
- No se pudo establecer relación entre el tratamiento hormonal y el desarrollo de osteoporosis.
- El tratamiento con inmunoterapia ha mostrado un empeoramiento del dolor y su interferencia con actividades de la vida diaria de nuestros pacientes.
- No se encontró asociación entre la presencia de antecedentes familiares de patología reumática y el desarrollo de ésta tras el tratamiento oncológico.
- Los pacientes con antecedentes personales de patología reumática sufrieron exacerbación de ésta con la inmunoterapia en más de la mitad de los casos.



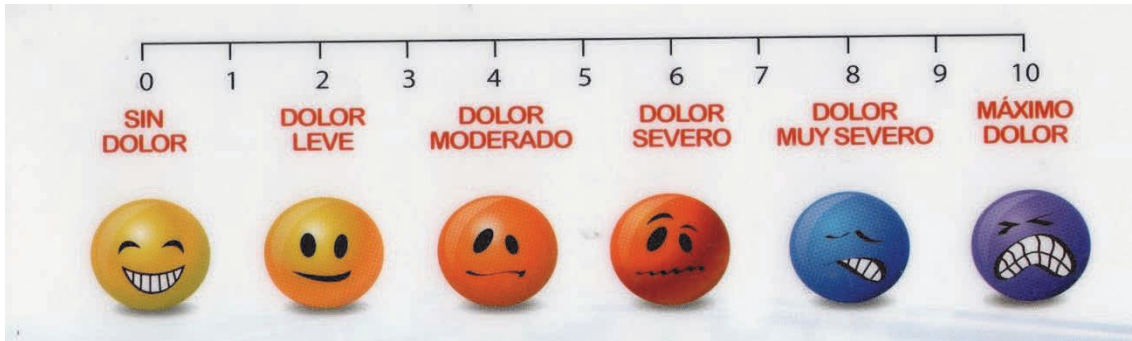


## VIII. ANEXOS.

NHC:

PREVALENCIA DE PATOLOGÍA REUMÁTICA EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS DEL ÁREA II DE SALUD DE LA REGIÓN DE MURCIA.

1. Año de nacimiento:
  2. Sexo: hombre  mujer
  3. Nivel de estudios: primarios  secundarios  universitarios
  4. Estado civil:  Soltero/a.  Casado/a.  Divorciado/a.  Viudo/a.
  5. Ocupación:  
 Trabaja.  Parado.  Baja laboral.  Tareas hogar.  Jubilado.
  6. Año en el que le diagnosticaron el cáncer:
  7. Tipo de cáncer que padece:
  8. En el caso de padecer cáncer de mama:
    - ¿Tiene realizada reconstrucción de la mama? SI  NO
    - ¿Le realizaron vaciamiento de ganglios axilares? SI  NO
    - ¿Está tomando o ha tomado tratamiento hormonal para su cáncer de mama?  
SI  NO  Escriba el nombre del fármaco:
  9. En el caso de padecer cáncer de próstata: ¿Está en tratamiento hormonal para suprimir la testosterona? SI  NO
  10. ¿Ha recibido usted quimioterapia? SI  NO
  11. ¿Ha recibido usted radioterapia? SI  NO
  12. De cero a diez, cuál es el grado de dolor en la última semana:
-



13. De cero a diez, ¿cuánto cansancio tiene en la última semana? Cero sería nada de cansancio y diez el máximo cansancio. Por favor, rodee con un círculo el número que corresponda:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

14. ¿Toma usted antidepresivos? SI  NO

15. ¿Sufre dolor de articulaciones y/o musculares? SI  NO

16. Estos dolores articulares y/o musculares ¿los sufría antes del tratamiento para el cáncer? SI  NO

17. Recuerda cuántos meses pasaron desde que inició el tratamiento para el cáncer y comenzaron los dolores articulares y/o musculares. En caso afirmativo, indique el tiempo en meses:

18. El dolor articular y/o muscular ¿ha empeorado o mejorado con el tratamiento para el cáncer? MEJOR  PEOR

19. Los dolores articulares y/o musculares: desaparecieron, mejoraron o empeoraron al terminar el tratamiento para el cáncer: MEJOR  PEOR  DESAPARECIDO

20. ¿El dolor articular y/o le obliga a tomar calmantes para su alivio? SI  NO

21. En el caso de tomar calmantes para el dolor articular/muscular, señale con una cruz en la medicación que toma o ha tomado para aliviar el dolor:

- antiinflamatorios     paracetamol     nolutil  
 corticoides     derivados morfina

22. Desde que le diagnosticaron el cáncer, ¿ha tenido que acudir al médico de cabecera por presentar dolor articular y/o muscular? SI  NO

23. Debido a los dolores articulares y/o musculares, ¿ha sido visto por el Reumatólogo?

SI  NO

24. ¿Tiene antecedentes personales de alguna enfermedad reumatológica? SI  NO

→ En el caso de contestar **SI** en la pregunta anterior, indique cuál es el tipo de enfermedad reumatológica que sufre:

25. En el caso de sufrir alguna enfermedad reumatológica o dolor articular y/o muscular, los síntomas que sufre por sus problemas reumatológicos, mejoraron o empeoraron con tratamiento para el cáncer: PEOR  MEJOR

26. ¿Tiene antecedentes familiares con alguna enfermedad reumatológica? SI  NO

→ En el caso de contestar **SI** a la pregunta anterior, ¿conoce usted de qué enfermedad se trata? Indique el nombre de dicha enfermedad:

27. Desde que comenzó el tratamiento para el cáncer, ¿ha sufrido inflamación en alguna articulación? SI  NO

→ En el caso de contestar **SI** a la pregunta anterior, ¿le ha tenido que ver el reumatólogo por la inflamación de la articulación? SI  NO

28. La inflamación articular ¿ha mejorado o empeorado con el tratamiento para el cáncer?:  
PEOR  MEJOR

29. Si es mujer, ¿tiene la menopausia? SI  NO

30. La menopausia, ¿comenzó antes o después del tratamiento para el cáncer?

ANTES  DESPUÉS

31. Toma usted suplementos de calcio y/o vitamina D: SI  NO

32. Tiene usted osteoporosis: SI  NO

33. Toma tratamiento para la osteoporosis: SI  NO

→ En el caso de contestar **SI** en la pregunta anterior, su tratamiento es:

pinchado.  pastillas.

34. Localización del dolor. ¿Dónde tiene el dolor?

Generalizado.  Localizado.  No tiene dolor.

35. Fatiga/Cansancio: ¿Cómo es su cansancio?

Sólo estoy cansado por la mañana.  Estoy cansado durante todo el día.

36. Alteración del sueño:

¿Cuántas noches tiene dificultad para conciliar el sueño a lo largo de la semana? Indique el número de noches que le cuesta trabajo dormirse:

¿Cuántas noches se ha despertado a lo largo del sueño en la última semana?

Me despierto todas las noches.

Me despierto algunas noches.

Me despierto todas las noches.

## BRIEF PAIN INVENTORY (BIP-SP)

Brief pain inventory (BIP-sp)

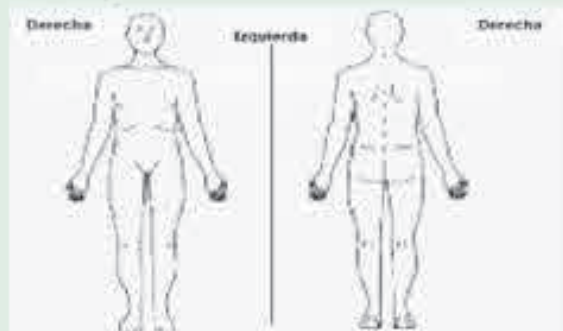
Nombre: \_\_\_\_\_ NHC: \_\_\_\_\_  
 Apellidos: \_\_\_\_\_ Nº Sesión: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**INSTRUCCIONES:** Por favor, lea atentamente y conteste a las siguientes preguntas.

1. Todos hemos tenido dolor alguna vez en nuestra vida (por ejemplo, dolor de cabeza, dolores de dientes). ¿En la actualidad, ha sentido un dolor distinto a estos dolores comunes?

1. Sí  2. No

2. Indique en el dibujo, con un lápiz, donde siente dolor. Indique con una "X" la parte del cuerpo en la cual el dolor es más grave.



3. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad **máxima** de dolor sentido en las últimas 24 horas.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ningún dolor

El peor dolor imaginable

4. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad **mínima** de dolor sentido en las últimas 24 horas.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ningún dolor

El peor dolor imaginable

5. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad **media** de dolor sentido en las últimas 24 horas.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ningún dolor

El peor dolor imaginable

6. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad de su dolor **actual**.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ningún dolor

El peor dolor imaginable

7. ¿Qué tratamiento o medicamento recibe para su dolor?

.....  
.....

8. ¿En las últimas 24 horas, cuánto alivio ha sentido con el tratamiento o con el medicamento?

Indique con un círculo el porcentaje que mejor se adapta a su alivio

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

Ningún alivio

Alivio total

9. Haga un círculo alrededor del número que mejor describe la manera en que el dolor ha interferido durante las últimas 24 horas en su:

A. Actividad en general

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere por completo

B. Estado de ánimo

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere por completo

C. Capacidad de caminar

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere por completo

D. Trabajos normal (Ya sea en casa o fuera)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere por completo

E. Relaciones con otras personas

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere por completo

F. Sueño

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere por completo

G. capacidad de diversión

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere por completo

Por favor, compruebe que ha contestado a todas las preguntas ↑

Observaciones:

### Cuestionario español de impacto de la fibromialgia (S-FIQ)

Referido a la semana anterior

Ha sido capaz de:	Siempre	Con frecuencia	Ocasionalmente	Nunca
Ir a comprar	0	1	2	3
Poner la ropa en la lavadora	0	1	2	3
Preparar la comida	0	1	2	3
Lavar los platos	0	1	2	3
Barrer el suelo	0	1	2	3
Hacer las camas	0	1	2	3
Recorrer varias calles seguidas	0	1	2	3
Visitar amigos o conocidos	0	1	2	3
Trabajar jardín/macetas	0	1	2	3
Conducir el coche	0	1	2	3
Subir escaleras	0	1	2	3
TOTAL =				

12. De los días de la semana pasada ¿cuántos días puede decir que se encontró bien?

0    1    2    3    4    5    6    7

13. ¿Cuántos días de la semana anterior no pudo trabajar o hacer las cosas de la casa por los síntomas?

0    1    2    3    4    5    6    7

14. Cuando estuvo trabajando ¿cuanto interfirió en su habilidad para realizarlo los síntomas?

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

- (No problemas) (Gran dificultad)
15. ¿Cuál fue la intensidad del dolor?
- 0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10
- (No dolor) (Dolor muy severo)
16. ¿Cómo de cansado se ha sentido en esta semana pasada?
- 0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10
- (No cansado) (Muy cansado)
17. ¿Cómo se sintió al levantarse por las mañanas?
- 0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10
- (Muy descansado) (Muy cansado)
18. ¿Cómo de rígido se ha sentido?
- 0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10
- (No rígido) (Muy rígido)
19. ¿Cómo de nervioso se sintió?
- 0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10
- (No nervioso) (Muy  
nervioso)
20. ¿Cómo de depresiva o triste se sintió?
- 0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10
- (No depresivo) (Muy  
depresivo)

**LA PUNTUACIÓN TOTAL:**

Se obtiene con:

- 30 puntos en la primera pregunta
- 7 puntos en las dos siguientes
- De 0 a 10 en las preguntas 4ª a la 10ª

*LOS PACIENTES AFECTOS DE FIBROMIALGIA SUELEN PRESENTAR PUNTUACIONES CERCANAS A 50 PUNTOS. EN CASOS GRAVES LA PUNTUACIÓN LLEGA A 70 PUNTOS.*



### CUESTIONARIO EORTC-QoL-C30 (versión SEOM)

Estamos interesados en algunas cosas sobre usted y su salud. Responda todas las preguntas haciendo un círculo en el número que mejor se adapte a su situación. No hay respuestas correctas o incorrectas. La información que proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor, rodee con un círculo la respuesta elegida:

	(1 PTO)	(2 PTOS)
1. ¿Tiene dificultades para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar la bolsa de la compra o una maleta?	NO	SI
2. ¿Tiene dificultades para dar un paseo largo?	NO	SI
3. ¿Tiene dificultades para dar un paseo corto fuera de casa?	NO	SI
4. ¿Tiene que quedarse en cama o sentado la mayor parte del día?	NO	SI
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al baño?	NO	SI
6. ¿Tiene problemas para hacer su trabajo o las tareas de casa?	NO	SI
7. ¿Es totalmente incapaz de hacer su trabajo o las tareas de casa?	NO	SI

<b>Durante la semana pasada</b>	<b>Nada</b>	<b>Un poco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
8 ¿Ha tenido asfixia?	1	2	3	4
9 ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10 ¿Ha necesitado parar para descansar?	1	2	3	4
11 ¿Ha tenido problemas para dormir?	1	2	3	4
12 ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13 ¿Le ha faltado apetito?	1	2	3	4
14 ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4
15 ¿Ha vomitado?	1	2	3	4
16 ¿Ha estado estreñado/a?	1	2	3	4
17 ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18 ¿Ha estado cansado/a?	1	2	3	4
19 ¿Le molestó el dolor para hacer sus actividades diarias	1	2	3	4
20 ¿Ha tenido problemas para concentrarse en leer el periódico o ver la televisión?	1	2	3	4
21. ¿Se sintió nervioso/a?	1	2	3	4
22. ¿Se sintió preocupado/a?	1	2	3	4

23 ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
24 ¿Se sintió deprimido/a?	1	2	3	4
25 ¿Ha tenido dificultad para recordar cosas?	1	2	3	4
26 ¿Ha influido su estado físico o el tratamiento en su vida familiar?	1	2	3	4
27 ¿Ha influido su estado físico o el tratamiento en su vida social?	1	2	3	4
28 ¿Ha tenido problemas económicos por su estado físico o el tratamiento?	1	2	3	4

Por favor, rodee con un círculo del 1 al 7, la situación que mejor se aplique en usted:

29 ¿Cómo valoraría su condición física general durante la semana pasada?

1 2 3 4 5 6 7

30 ¿Cómo valoraría su calidad de vida general durante la semana pasada?

1 2 3 4 5 6 7

## Inventario Breve sobre la Fatiga

ESTUDIO #: \_\_\_\_\_

HOSPITAL #: \_\_\_\_\_

Fecha:        /        /

Hora: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Apellido(s)

Nombre(s)

**Durante el transcurso de nuestras vidas, la mayoría de nosotros tenemos momentos en que nos sentimos cansados o fatigados. ¿Se sintió usted muy cansado (fatigado) durante la semana pasada? Sí  No**

**1. Por favor, califique su fatiga (cansancio) haciendo un círculo alrededor del número que describe su fatiga EN ESTE MOMENTO.**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ninguna										La peor fatiga que se puede imaginar
Fatiga										

**2. Por favor, califique su fatiga (cansancio) haciendo un círculo alrededor del número que describe su fatiga USUAL durante las últimas 24 horas.**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ninguna										La peor fatiga que se puede imaginar
Fatiga										

**3. Por favor, califique su fatiga (cansancio) haciendo un círculo alrededor del número que describe su fatiga PEOR durante las últimas 24 horas.**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ninguna										La peor fatiga que se puede imaginar
Fatiga										

**4. Haga un círculo alrededor del número que mejor describe la manera en que su fatiga ha interferido, durante las últimas 24 horas, con su:**

**A. Actividad en general**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere por completo

**B. Estado de ánimo**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere por completo

**C. Capacidad para caminar**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere por completo

**D. Trabajo normal (ya sea en casa o afuera del hogar)**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere por completo

**E. Relaciones con otras personas**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere por completo

**F. Capacidad de diversión (disfrutar la vida)**

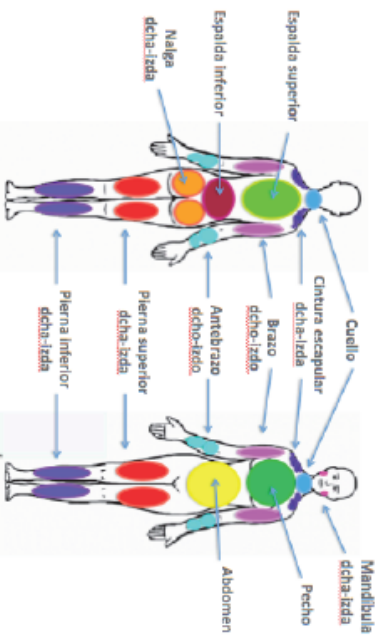
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere por completo

Copyright 1999  
 The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center  
 All rights reserved.

## Nuevos Criterios Diagnósticos Fibromialgia (ACR 2010)

1. IDG/WPI  $\geq 7$  y SS  $\geq 5$  ó IDG/WPI 3-6 y SS  $\geq 9$
2. Síntomas mantenidos con similar nivel los últimos 3 meses.
3. No haya otra causa que explique el dolor.

**Índice de Dolor Generalizado, IDG/Widespread Pain Index, WPI**  
IDG = 0-19



Señale el número de áreas en las que ha tenido dolor en la última semana.

Cintura escapular izda	Nalgas dcha	Pecho (tórax)
Cintura escapular dcha	Pierna superior izda	Abdomen
Brazo superior izdo	Pierna superior dcha	Cuello
Brazo superior dcho	Pierna inferior izda	Espalda superior
Brazo inferior izdo	Pierna inferior dcha	Espalda inferior
Brazo inferior dcho	Mandíbula izda	
Nalgas izda	Mandíbula dcha	

## Índice Severidad de Síntomas /Symptom Severity Score

SS-1 = 0-9

Indique el nivel de severidad de los siguientes síntomas durante la última semana.

0	Ningún problema		
1	De leve a moderado, generalmente intermitente		
2	De moderado a considerable, frecuente y de intensidad moderada		
3	Severo, persistente, generalizado, con interferencia en las actividades diarias		

Fatiga	0	1	2	3
Suño no reparador	0	1	2	3
Trastornos cognitivos	0	1	2	3

## Índice Severidad de Síntomas /Symptom Severity Score

SS-2 = 0-3

Señale cuáles de los siguientes síntomas padece habitualmente:  
Sin síntomas = 0; Entre 1 y 10 síntomas, puntuía 1; De 11 a 24 síntomas, puntuía 2; 25 o más, puntuía 3

Dolor muscular	Dolor en la parte alta del abdomen	Convulsiones
Picores	Fatiga/cansancio extremo	Ojo seco
Visión borrosa	S. Intestino irritable	Sequedad bucal
Urticaria	Problemas para pensar o de memoria	Pérdida de apetito
Vómitos	Dolor/calambres en el abdomen	Erupciones, sarpullido
Dolor de cabeza	Respiración entrecortada	Sensibilidad al sol
Dolor torácico	Pitidos al respirar, sibilancias	Trastornos auditivos
Ansiedad	Fenómeno de Raynaud	Entumecimiento, hormigueo
Mareos	Debilidad muscular	Caída de cabello
Insomnio	Zumbidos en los oídos	Micción frecuente
Depresión	Moratonas frecuentes (hematomas)	Micción dolorosa
Estreñimiento	Acidez de estómago	Espasmos vesicales
Diarrea	Aftas orales (úlceras)	Fibrose
Náuseas	Pérdida o cambios en el gusto	

SS1 = \_\_\_\_\_

SS2 = \_\_\_\_\_

IDG/WPI = \_\_\_\_\_

SS = \_\_\_\_\_

## IX. ABREVIATURAS.

- American College of Rheumatology: ACR.
- Anticuerpos contra ácido desoxirribonucleico: Ac. DNA.
- Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo: ANCA.
- Anticuerpos antinucleares: ANA.
- Anticuerpos antipéptido citrulinado: ACPA.
- Antiinflamatorios no esteroideos: AINES.
- Artralgias asociadas a inhibidores de la aromatasa: AIA.
- Artritis psoriásica: PsA.
- Artritis reumatoide: AR.
- Calidad de vida: CV.
- Cancer Rehabilitation Evaluation System Short Form: CARES-SF.
- Células T helper: Th.
- Células T reguladoras: Treg.
- Cuestionario Breve del dolor: Brief Pain Onventori): BPI.
- Cuestionario Impacto Fibromialgia (Fibromyalgia Impact Questionnaire): SFI-Q.
- Cuestionario Medical Outcomes Study SF-36: MOS SF-36.
- Densidad mineral ósea: DMO.
- Deprivación androgénica: DA.
- Desviación estándar: DE.
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale: ECOG.
- Edmonton Functional Assessment Tool: EFAT.
- Efectos adversos inmunomediados reumatológicos: EAIr.
- Efectos adversos inmunomediados: EAI.
- Enfermedades autoinmunes reumáticas: ERAS.

- Escala de severidad de síntomas: SSS (sympton severety score).
- Escala de somnolencia de Epworth: ESS.
- Esclerosis sistémica: ES.
- Espondiloartritis: EspA.
- European League Against Rheumatism: EULAR.
- European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30: EORTC QLQ-C30.
- Factor de crecimiento transformante beta: TGF- $\beta$ .
- Factor de crecimiento similar a la insulina: IGF-1.
- Factor de necrosis tumoral: TNF.
- Factor estimulante de colonias de macrófagos: M-CSF.
- Factor reumatoide: FR.
- Fármacos modificadores de la enfermedad. FAME.
- Fibromialgia: FM.
- Fibromyalgia Impact Questionnaire: FIQ.
- Functional Assessment of Cancer Therapy Scale: FACT.
- Gen de la leucemia de células T 1: TCL1A.
- Hormona folículo estimulante: FSH.
- Hormona leutinizante: LH.
- Hormona liberadora de gonadotrofina: GnRH.
- Hormona liberadora de hormona luteinizante: LHRH.
- Hospice Quality of Life Index: HQLI.
- Índice biespectral: BIS.
- Índice de calidad de sueño de Pittsburg: PSQI.
- Índice de dolor generalizado: WPI (widespread pain index).

- Índice de gravedad del insomnio: ISI.
- Índice de Karnofsky, The Karnofsky Performance Status: KPS.
- Inhibidores de la aromatasa: IA.
- Inhibidores programados de muerte 1: PD1.
- Interferón- $\gamma$ : INF  $\gamma$ .
- Interleucina: IL.
- International Association for the Study of Pain: IASP.
- Ligando de los inhibidores de muerte 1: PDL-1.
- Ligando del receptor activador Nf-kB: RNAKL.
- Lupus eritematoso sistémico: LES.
- McGill Quality of Life Questionnaire: MQOL.
- Missoula-VITAS Quality of Life Index: MVQOLI.
- Organización Mundial de la Salud: OMS.
- Osteoporosis: OP.
- Osteoprotegerina: OPG.
- Polimialgia reumática: PMR.
- Polimorfismos de un solo nucleótido: SNP.
- Proteína C reactiva: PCR.
- Quality of Life Index: QLI.
- Quimioterapia: QT.
- Radioterapia: RDT.
- Reactantes de fase aguda: RFA.
- Receptores estrogénicos: RE.
- Receptores reguladores a la baja selectivos de los receptores de estrógeno: SERD.
- Red Española de Registro de Cáncer: REDECAN.

- Resonancia magnética nuclear: RMN.
- Rotterdam Symptom Check List: RSCL.
- Sinovitis simétrica seronegativa remitente con fovea: RS3PE.
- Sociedad Española de Reumatología: SER.
- Sociedad Europea de Oncología Médica: ESMO.
- Tamoxifeno: Tx.
- Terapia antiandrogénica: TA.
- Terapia deprivación antiandrogénica: TDA.
- Terapia antiestrogénica: TAE.
- Trastornos del sueño: TS.



## X. BIBLIOGRAFÍA.

1. Loprinzi CL, Duffy J, Ingle JN. Postchemotherapy rheumatism. *J Clin Oncol.* abril de 1993;11(4):768-70.
2. Kim M-J, Ye Y-M, Park H-S, Suh C-H. Chemotherapy-related arthropathy. *J Rheumatol.* julio de 2006;33(7):1364-8.
3. A M El Badri S, Salawu A, Brown JE. Bone Health in Men with Prostate Cancer: Review Article. *Curr Osteoporos Rep.* 2019;17(6):527-37.
4. Chen J-F, Lin P-W, Tsai Y-R, Yang Y-C, Kang H-Y. Androgens and Androgen Receptor Actions on Bone Health and Disease: From Androgen Deficiency to Androgen Therapy. *Cells.* 25 de 2019;8(11).
5. Cianferotti L, Bertoldo F, Carini M, Kanis JA, Lapini A, Longo N, et al. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation. *Oncotarget.* 26 de septiembre de 2017;8(43):75646-63.
6. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, Albayda J, Manno RL, Haque U, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis.* enero de 2017;76(1):43-50.
7. Nóvoa Medina FJ, Rodríguez Abreu D. Immunotherapy, Cancer and Rheumatic Diseases. *Reumatol Clin.* octubre de 2019;15(5):249-51.
8. Nóvoa Medina FJ, Tejera Segura B, González Rodríguez E, Machín García S, Romero Díaz B, Rodríguez Abreu D. Immunotherapy, Cancer and Rheumatological Diseases: A Review of the Literature and a Series of Cases in a University Hospital. *Reumatol Clin.* octubre de 2020;16(5 Pt 2):413-5.
9. Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM, Le DT, Lipson EJ, Naidoo J, et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(3):553-7.
10. Cappelli LC, Shah AA, Bingham CO. Immune-Related Adverse Effects of Cancer Immunotherapy- Implications for Rheumatology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(1):65-78.

11. Le Burel S, Champiat S, Routier E, Aspeslagh S, Albiges L, Szwebel T-A, et al. Onset of connective tissue disease following anti-PD1/PD-L1 cancer immunotherapy. *Ann Rheum Dis.* marzo de 2018;77(3):468-70.
12. Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L, Marabelle A, Hollebecque A, Besse B, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis.* octubre de 2017;76(10):1747-50.
13. Richter MD, Pinkston O, Kottschade LA, Finnes HD, Markovic SN, Thanarajasingam U. Brief Report: Cancer Immunotherapy in Patients With Preexisting Rheumatic Disease: The Mayo Clinic Experience. *Arthritis Rheumatol.* marzo de 2018;70(3):356-60.
14. Naidoo J, Cappelli LC, Forde PM, Marrone KA, Lipson EJ, Hammers HJ, et al. Inflammatory Arthritis: A Newly Recognized Adverse Event of Immune Checkpoint Blockade. *Oncologist.* junio de 2017;22(6):627-30.
15. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 10 de 2018;36(17):1714-68.
16. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 21 de 2017;5(1):95.
17. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol.* 1 de octubre de 2015;33(28):3193-8.
18. Del Castillo M, Romero FA, Argüello E, Kyi C, Postow MA, Redelman-Sidi G. The Spectrum of Serious Infections Among Patients Receiving Immune Checkpoint Blockade for the Treatment of Melanoma. *Clin Infect Dis.* 1 de diciembre de 2016;63(11):1490-3.
19. Yates PM, Edwards HE, Nash RE, Walsh AM, Fentiman BJ, Skerman HM, et al. Barriers to effective cancer pain management: a survey of hospitalized cancer patients in Australia. *J Pain Symptom Manage.* mayo de 2002;23(5):393-405.

20. Hsu T-H, Lu M-S, Tsou T-S, Lin C-C. The relationship of pain, uncertainty, and hope in Taiwanese lung cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. septiembre de 2003;26(3):835-42.
21. Moore P, Dimsdale JE. Opioids, sleep, and cancer-related fatigue. *Med Hypotheses*. enero de 2002;58(1):77-82.
22. Schag CA, Ganz PA, Polinsky ML, Fred C, Hirji K, Petersen L. Characteristics of women at risk for psychosocial distress in the year after breast cancer. *J Clin Oncol*. abril de 1993;11(4):783-93.
23. Caffo O, Amichetti M, Ferro A, Lucenti A, Valduga F, Galligioni E. Pain and quality of life after surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. julio de 2003;80(1):39-48.
24. Fortner BV, Stepanski EJ, Wang SC, Kasprovicz S, Durrence HH. Sleep and quality of life in breast cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. noviembre de 2002;24(5):471-80.
25. Torres Lacomba M, Mayoral del Moral O, Coperias Zazo JL, Gerwin RD, Goñi AZ. Incidence of myofascial pain syndrome in breast cancer surgery: a prospective study. *Clin J Pain*. mayo de 2010;26(4):320-5.
26. Badia X, Muriel C, Gracia A, Núñez-Olarte JM, Perulero N, Gálvez R, et al. [Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain]. *Med Clin (Barc)*. 25 de enero de 2003;120(2):52-9.
27. Akkaya N, Atalay NS, Selcuk ST, Alkan H, Catalbas N, Sahin F. Frequency of fibromyalgia syndrome in breast cancer patients. *Int J Clin Oncol*. abril de 2013;18(2):285-92.
28. Warner E, Keshavjee al-N null, Shupak R, Bellini A. Rheumatic symptoms following adjuvant therapy for breast cancer. *Am J Clin Oncol*. junio de 1997;20(3):322-6.
29. Amichetti M, Caffo O. Pain after quadrantectomy and radiotherapy for early-stage breast cancer: incidence, characteristics and influence on quality of life. Results from a retrospective study. *Oncology*. 2003;65(1):23-8.
30. C. Margarit. La nueva clasificación internacional de enfermedades (CIE-11) y el dolor crónico. Implicaciones prácticas. *Rev Soc Esp Dolor*. 2019;26(4):209-2010.
31. Manual del dolor de la Sociedad Gallega del dolor y cuidados paliativos. Enfoque editorial SC. 2018.

32. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. febrero de 2019;175(1-2):16-25.
33. Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL). Guía de cuidados paliativos (SECPAL).
34. International Association for the Study of Pain.
35. Katz J. et al. Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain*. diciembre de 2005;119 (1-3):16-25.
36. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *J Pain*. septiembre de 2006;7(9):626-34.
37. Habib AS, Kertai MD, Cooter M, Greenup RA, Hwang S. Risk factors for severe acute pain and persistent pain after surgery for breast cancer: a prospective observational study. *Reg Anesth Pain Med*. febrero de 2019;44(2):192-9.
38. Schou Bredal I, Smeby NA, Ottesen S, Warncke T, Schlichting E. Chronic pain in breast cancer survivors: comparison of psychosocial, surgical, and medical characteristics between survivors with and without pain. *J Pain Symptom Manage*. noviembre de 2014;48(5):852-62.
39. Benítez Del Rosario MA, Pérez Suárez MC, Fernández Días R, Cabrejas Sánchez A. [Diagnosis and treatment of chronic cancer pain (I)]. *Aten Primaria*. 15 de abril de 2002;29(6):374-7.
40. Manual de la Sociedad Española de Reumatología de enfermedades reumáticas. Sexta. Elsevier;
41. Niravath P. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. *Ann Oncol*. junio de 2013;24(6):1443-9.
42. Henry NL, Giles JT, Ang D, Mohan M, Dadabhoy D, Robarge J, et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*. septiembre de 2008;111(2):365-72.
43. Tenti S, Correale P, Cheleschi S, Fioravanti A, Pirtoli L. Aromatase Inhibitors-Induced Musculoskeletal Disorders: Current Knowledge on Clinical and Molecular Aspects. *Int J Mol Sci*. 6 de agosto de 2020;21(16).

44. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, Raptis G, Brafman L, Fuentes D, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 1 de septiembre de 2007;25(25):3877-83.
45. Thorne C. Management of arthralgias associated with aromatase inhibitor therapy. *Curr Oncol*. diciembre de 2007;14 Suppl 1:S11-19.
46. Niravath P, Chen B, Chapman J-AW, Agarwal SK, Welschhans RL, Bongartz T, et al. Vitamin D Levels, Vitamin D Receptor Polymorphisms, and Inflammatory Cytokines in Aromatase Inhibitor-Induced Arthralgias: An Analysis of CCTG MA.27. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(1):78-87.
47. Henry NL, Unger JM, Schott AF, Fehrenbacher L, Flynn PJ, Prow DM, et al. Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Duloxetine Versus Placebo for Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgias in Early-Stage Breast Cancer: SWOG S1202. *J Clin Oncol*. 01 de 2018;36(4):326-32.
48. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*. mayo de 2007;129(1-2):210-23.
49. Greenlee H, Crew KD, Shao T, Kranwinkel G, Kalinsky K, Maurer M, et al. Phase II study of glucosamine with chondroitin on aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with breast cancer. *Support Care Cancer*. abril de 2013;21(4):1077-87.
50. Santa-Maria CA, Bardia A, Blackford AL, Snyder C, Connolly RM, Fetting JH, et al. A phase II study evaluating the efficacy of zoledronic acid in prevention of aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms: the ZAP trial. *Breast Cancer Res Treat*. agosto de 2018;171(1):121-9.
51. Briot K, Tubiana-Hulin M, Bastit L, Kloos I, Roux C. Effect of a switch of aromatase inhibitors on musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: the ATOLL (articular tolerance of letrozole) study. *Breast Cancer Res Treat*. febrero de 2010;120(1):127-34.
52. Nahm N, Mee S, Marx G. Efficacy of management strategies for aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer patients: a systematic review. *Asia Pac J Clin Oncol*. diciembre de 2018;14(6):374-82.
53. Bethesda. Osteoporosis: coping with chronic pain. En 2005.

54. Griggs RC, Kingston W, Jozefowicz RF, Herr BE, Forbes G, Halliday D. Effect of testosterone on muscle mass and muscle protein synthesis. *J Appl Physiol* (1985). enero de 1989;66(1):498-503.
55. Fryburg DA. Insulin-like growth factor I exerts growth hormone- and insulin-like actions on human muscle protein metabolism. *Am J Physiol*. agosto de 1994;267(2 Pt 1):E331-336.
56. Shogo Inoue , Tetsutaro Hayashi , Jun Teishima , Akio Matsubara. Prevalence of hand joint symptoms in androgen deprivation therapy among Japanese patients with prostate cancer. *Urological science*. 20 de febrero de 2020;31:15-20.
57. Amiri AH, Jaferian S. Post-chemotherapy arthralgia and arthritis in lung cancer. *South Asian J Cancer*. octubre de 2012;1(2):72-5.
58. Amft N, D'Cruz D. Postchemotherapy connective tissue diseases--more than just rheumatism? *Lupus*. agosto de 1996;5(4):255-6.
59. Sperandio P, Tomio P, Oliver RT, Fiorentino MV, Pagano F. Gonadal atrophy as a cause of thymic hyperplasia after chemotherapy. *Br J Cancer*. septiembre de 1996;74(6):991-2.
60. Kostine M, Finckh A, Bingham CO, Visser K, Leipe J, Schulze-Koops H, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 23 de abril de 2020;
61. Calabrese C, Kirchner E, Kontzias A, Velcheti V, Calabrese LH. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open*. 2017;3(1):e000412.
62. Shim G-J, Warner M, Kim H-J, Andersson S, Liu L, Ekman J, et al. Aromatase-deficient mice spontaneously develop a lymphoproliferative autoimmune disease resembling Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 24 de agosto de 2004;101(34):12628-33.
63. Medina KL, Strasser A, Kincaid PW. Estrogen influences the differentiation, proliferation, and survival of early B-lineage precursors. *Blood*. 15 de marzo de 2000;95(6):2059-67.
64. Iwasa A, Arakaki R, Honma N, Ushio A, Yamada A, Kondo T, et al. Aromatase controls Sjogren syndrome-like lesions through monocyte chemoattractant protein-1 in target organ and adipose tissue-associated macrophages. *Am J Pathol*. enero de 2015;185(1):151-61.

65. Melillo, N.; Cantatore, F.P. Breast cancer anti-hormonal therapy and rheumatic diseases: Linking the clinical to molecular world. *Beyond Rheumatol.* 2020;2:14-9.
66. Villaggio B, Soldano S, Cutolo M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 downregulates aromatase expression and inflammatory cytokines in human macrophages. *Clin Exp Rheumatol.* diciembre de 2012;30(6):934-8.
67. Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA, Urban RJ, Sharma G, Sheffield-Moore M, et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clin Rheumatol.* diciembre de 2016;35(12):2983-7.
68. Yang DD, Krasnova A, Nead KT, Choueiri TK, Hu JC, Hoffman KE, et al. Androgen deprivation therapy and risk of rheumatoid arthritis in patients with localized prostate cancer. *Ann Oncol.* 1 de febrero de 2018;29(2):386-91.
69. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 11 de enero de 2018;378(2):158-68.
70. Lidar M, Giat E, Garelick D, Horowitz Y, Amital H, Steinberg-Silman Y, et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev.* marzo de 2018;17(3):284-9.
71. Draghi A, Borch TH, Radic HD, Chamberlain CA, Gokuldass A, Svane IM, et al. Differential effects of corticosteroids and anti-TNF on tumor-specific immune responses: implications for the management of irAEs. *Int J Cancer.* 1 de septiembre de 2019;145(5):1408-13.
72. Ghosn J, Vicino A, Michielin O, Coukos G, Kuntzer T, Obeid M. A severe case of neuro-Sjögren's syndrome induced by pembrolizumab. *J Immunother Cancer.* 22 de octubre de 2018;6(1):110.
73. Padda A, Schiopu E, Sovich J, Ma V, Alva A, Fecher L. Ipilimumab induced digital vasculitis. *J Immunother Cancer.* 12 de febrero de 2018;6(1):12.
74. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F, et al. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol.* febrero de 2016;2(2):234-40.

75. Shelly S, Triplett JD, Pinto MV, Milone M, Diehn FE, Zekeridou A, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myopathy: a clinicoseropathologically distinct myopathy. *Brain Commun.* 2020;2(2):fcaa181.
76. Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin.* agosto de 2019;15(4):188-210.
77. Shapiro CL. Osteoporosis: A Long-Term and Late-Effect of Breast Cancer Treatments. *Cancers (Basel).* 23 de octubre de 2020;12(11).
78. Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol.* 10 de junio de 2014;32(17):1840-50.
79. Lorca LA, Sacomori C, Puga B. [Assessment of a brief fatigue inventory in patients with hematologic malignancies]. *Rev Med Chil.* julio de 2016;144(7):894-9.
80. Yeh C-T, Wang L-S. Potential pathophysiological mechanism of cancer-related fatigue and current management. *Formosan Journal of Surgery.* octubre de 2014;47(5):173-82.
81. Fitch MI, Bunston T, Bakker D, Mings D, Sevean P. The fatigue pictogram: psychometric evaluation of a new clinical tool. *Can Oncol Nurs J.* 2011;21(4):205-17.
82. Javier Rivera Redondo, et al. Recomendaciones SER sobre el Manejo de los Pacientes con Fibromialgia. 2020.
83. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* mayo de 2010;62(5):600-10.
84. Salgueiro M, García-Leiva JM, Ballesteros J, Hidalgo J, Molina R, Calandre EP. Validation of a Spanish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR). *Health Qual Life Outcomes.* 1 de agosto de 2013;11:132.
85. Eyigor S, Karapolat H, Korkmaz OK, Eyigor C, Durmaz B, Uslu R, et al. The frequency of fibromyalgia syndrome and quality of life in hospitalized cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* marzo de 2009;18(2):195-201.



86. Tanriverdi O. Is a new perspective for definition and diagnostic criteria of fibromyalgia in early stage cancer patients necessary? *Medical Hypotheses*. 1 de abril de 2014;82(4):433-6.
87. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. noviembre de 1995;41(10):1403-9.
88. Duncan M, Moschopoulou E, Herrington E, Deane J, Roylance R, Jones L, et al. Review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to improve quality of life in cancer survivors. *BMJ Open*. 28 de noviembre de 2017;7(11):e015860.
89. Celina Castañeda de la Lanza et al. Calidad de vida y control de síntomas en el paciente oncológico. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2015;14(3):150-6.
90. Juan Domingo Martín-Ortiz et al. Quality of Life Assessment in Cancer Patients: A Review. *Revista Colombiana de Psicología*. 2005;(14):34-45.
91. Gállego Pérez-Larraya J, Toledo JB, Urrestarazu E, Iriarte J. [Classification of sleep disorders]. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30 Suppl 1:19-36.
92. Walker WH, Borniger JC. Molecular Mechanisms of Cancer-Induced Sleep Disruption. *Int J Mol Sci*. 6 de junio de 2019;20(11).
93. Costa AR, Fontes F, Pereira S, Gonçalves M, Azevedo A, Lunet N. Impact of breast cancer treatments on sleep disturbances - A systematic review. *Breast*. diciembre de 2014;23(6):697-709.
94. Brewster GS, Riegel B, Gehrman PR. Insomnia in the Older Adult. *Sleep Med Clin*. marzo de 2018;13(1):13-9.
95. Globocan 2020. Global cancer observatory.
96. Red española de registro del cáncer (REDECAN).
97. Lasc cifras del cáncer en España 2021. Sociedad Española Oncología Médica (SEOM).
98. Warner E, Keshavjee al-N null, Shupak R, Bellini A. Rheumatic symptoms following adjuvant therapy for breast cancer. *Am J Clin Oncol*. junio de 1997;20(3):322-6.
99. Kim M-J, Ye Y-M, Park H-S, Suh C-H. Chemotherapy-related arthropathy. *J Rheumatol*. julio de 2006;33(7):1364-8.

100. Kostine M, Truchetet M-E, Schaeverbeke T. Clinical characteristics of rheumatic syndromes associated with checkpoint inhibitors therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 1 de diciembre de 2019;58(Suppl 7):vii68-74.
101. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, Shah AA. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. noviembre de 2017;69(11):1751-63.
102. Muñoz-Torres M. et al. Osteoporosis. Definición. *Epidemiología. OsteoporosMetab Miner* 2010. 2010;2(3):5-7.
103. Bouvard B, Hoppé E, Soulié P, Georgin-Mege M, Jadaud E, Abadie-Lacourtoisie S, et al. High prevalence of vertebral fractures in women with breast cancer starting aromatase inhibitor therapy. *Ann Oncol*. mayo de 2012;23(5):1151-6.
104. Ramin C, May BJ, Roden RBS, Orellana MM, Hogan BC, McCullough MS, et al. Evaluation of osteopenia and osteoporosis in younger breast cancer survivors compared with cancer-free women: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 13 de noviembre de 2018;20(1):134.
105. Neyro JL, Cristóbal I, Palacios S. Bone protection during breast cancer treatment. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2020;12(1):3-6.
106. Natalia Garcia Giralt (ngarcia@imim.es) García-Giralt N, Pineda-Moncusí M, Ovejero D, Aymar I, Soldado-Folgado J, Campodarve I, Rodríguez-Morera J, Nogués X. Factores de riesgo de fractura incidente en pacientes con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasa: cohorte B-ABLE. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2020;12(1):7-13.
107. Pineda-Moncusí M, Garcia-Giralt N, Diez-Perez A, Servitja S, Tusquets I, Prieto-Alhambra D, et al. Increased Fracture Risk in Women Treated With Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen: Beneficial Effect of Bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2020;35(2):291-7.
108. Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Cancer*. 1 de junio de 2009;115(11):2388-99.
109. Arrarás JI, Dueñas T, Meiriño R, Prujá E, Villafranca E, Valerdi JJ. [Quality of Life of cancer patients: studies by the Oncology Department of the Hospital of Navarra in the Quality of Life Group of the EORTC]. *An Sist Sanit Navar*. abril de 1998;21(1):47-53.

110. Arraras Urdaniz JI, Illarramendi Mañas JJ, Manterola Burgaleta A, Tejedor Gutiérrez M, Vera García R, Valerdi Alvarez JJ, et al. [Evaluation through the EORTC questionnaires of long-term quality of life in patients with breast cancer in initial stages]. *Rev Clin Esp.* diciembre de 2003;203(12):577-81.
111. Fiorentino L, Rissling M, Liu L, Ancoli-Israel S. The Symptom Cluster of Sleep, Fatigue and Depressive Symptoms in Breast Cancer Patients: Severity of the Problem and Treatment Options. *Drug Discov Today Dis Models.* 2011;8(4):167-73.
112. Yang Z, Lin F, Qin B, Liang Y, Zhong R. Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study. *J Rheumatol.* febrero de 2015;42(2):282-91.
113. Deng C, Li W, Fei Y, Li Y, Zhang F. Risk of malignancy in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 18 de agosto de 2016;6:32063.
114. Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res.* abril de 2012;32(4):1119-36.
115. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy risk in autoimmune rheumatic diseases. *Discov Med.* diciembre de 2005;5(30):534-7.
116. Wilton KM, Crowson CS, Matteson EL. Malignancy incidence in patients with psoriatic arthritis: a comparison cohort-based incidence study. *Clin Rheumatol.* octubre de 2016;35(10):2603-7.
117. 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.