

## Prevalencia y factores asociados con infección por virus del papiloma humano cervical en pacientes con artritis reumatoide\*

Wendoline Rojo Contreras,<sup>1,\*\*\*</sup> Héctor Montoya Fuentes,<sup>1</sup> Jorge I Gámez Nava,<sup>\*,2</sup> Ángel E Suárez Rincón,<sup>1,3</sup> Jesús Vázquez Salcedo,<sup>4</sup> Miguel Padilla Rosas,<sup>1</sup> Luz M Baltazar Rodríguez,<sup>\*\*\*\*</sup> Xochitl Trujillo,<sup>\*\*\*</sup> Mario Ramírez Flores,<sup>\*\*\*</sup> Benjamín Trujillo Hernández,<sup>\*\*\*</sup> Laura González López<sup>5,2</sup>

Nivel de evidencia: II-2

### RESUMEN

**Antecedentes:** a pesar de su vínculo con el cáncer cervicouterino, no existe información acerca de la prevalencia de infección por virus del papiloma humano cervical en pacientes con artritis reumatoide.

**Objetivo:** evaluar la prevalencia de infección por virus del papiloma humano, corroborada mediante pruebas de biología molecular, y analizar los factores relacionados con esta infección en pacientes con artritis reumatoide.

**Material y método:** estudio transversal, analítico, al que se incluyeron 250 pacientes: 61 mujeres con artritis reumatoide seleccionadas de la consulta externa de reumatología de un hospital de segundo nivel de atención y 189 mujeres sanas que acudieron a toma de citología cervical a un hospital de primer nivel de atención. Se realizó una encuesta estructurada para factores de riesgo de infección. Por exfoliación se obtuvieron células del cuello uterino a las que se les extrajo ADN para detección de virus del papiloma humano mediante reacción en cadena de la polimerasa con iniciadores consenso específicos e identificación de la enzima de restricción en los virus de alto y bajo riesgo. Se calculó la prevalencia y se realizó el análisis ajustado de factores mediante regresión logística con cálculo de razón de momios y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

**Resultados:** la prevalencia de infección por el virus del papiloma humano en pacientes con artritis reumatoide fue de 30% y en el grupo control de 34% con razón de momios = 0.8 (IC95% 0.42 a 1.6, p=0.5). En las mujeres con artritis reumatoide los tipos virales más frecuentes fueron de alto riesgo en 94%, con predominio de los tipos 16, 58 y 18. Los factores vinculados con mayor riesgo de infección por el virus del papiloma humano ajustado en artritis reumatoide fueron: antecedente de más de una pareja sexual (OR = 5.8, IC95% 1.1 a 31.1, p=0.04), actividad sexual más de una vez a la semana (OR=6.7, IC95% 0.9 a 51.6, p=0.06), pareja circuncidada (OR=9.0, IC95% 1.2 a 64.4, p= 0.02). Las pacientes y los controles no difirieron en estado civil. El 74% de las controles trabajan en contraposición del 44% de mujeres con artritis reumatoide (p<0.01).

**Conclusión:** una de cada tres mujeres con artritis reumatoide está infectada por el virus del papiloma humano y 94% pertenecen al tipo viral de alto riesgo. Los factores relacionados con la infección incluyen, principalmente, a los de la pareja sexual, lo que implica la necesidad de detectar tempranamente la infección y la vigilancia debido al alto riesgo de displasia cervical.

**Palabras clave:** virus del papiloma humano, cervical, artritis reumatoide, prevalencia, factores asociados.

### ABSTRACT

**Background:** Nevertheless its association with cervicouterine cancer, there is no information about cervical human papillomavirus infection prevalence in patients with rheumatoid arthritis.

**Objective:** To evaluate human papillomavirus infection prevalence through molecular biology tests, and to analyze this infection related factors in patients with rheumatoid arthritis.

**Material and method:** Analytic, transversal study to 250 patients: 61 women with rheumatoid arthritis selected from a rheumatologic external consult of a second level hospital, and 189 healthy women, with cervical cytology, of a first level hospital. They were polled to find infection risk factors. They were exfoliated to get cervix cells to extract its DNA and detect human papillomavirus (chain reaction of polymerase with specific consensus markers), and identification of restriction enzyme in high and low risks viruses. Prevalence was calculated, and adjusted factors analysis was performed through logistic regression with odds ratio and confidence intervals of 95%.

**Results:** Prevalence of papillomavirus infection in patients with rheumatoid arthritis was 30%, and in control group was 24%, with an odds ratio of 0.8 (CI95% 0.42-1.6, p = 0.5). Ninety-four percent of the most frequent viral types in women with rheumatoid arthritis were high risk (mainly types 16, 58, and 18). Factors associated with higher human papillomavirus adjusted to rheumatoid arthritis were: more than one sexual partner (OR = 5.8 CI95% 1.1-31.1, p = 0.04), more than one sexual intercourse weekly (OR = 6.7, CI95% 0.9-51.6, p = 0.06), circumcised sexual partner (OR = 9.0, CI95% 1.2-64.4, p = 0.02). Patients and controls had same values of marital status. Seventy-four percent of controls worked, compared to 44% of women with rheumatoid arthritis (p < 0.01).

**Conclusion:** One out of three women with rheumatoid arthritis has human papillomavirus infection and 94% has the high-risk viral type. Infection associated factors mainly includes sexual partner ones; due to high risk of cervical dysplasia, it is necessary the early detection of the infection and surveillance.

**Key words:** cervical human papillomavirus, rheumatoid arthritis, prevalence, associated factors.

## RÉSUMÉ

**Antécédents** : nonobstant son lien avec le cancer cervico-utérin, il n'existe pas d'information sur la prévalence d'infection par virus du papillome humain cervical en patientes avec arthrite rhumatoïde.

**Objectif** : évaluer la prévalence d'infection par virus du papillome humain corroboré au moyen de tests de biologie moléculaire et faire l'analyse des facteurs liés à cette infection en patientes avec arthrite rhumatoïde.

**Matériel et méthode** : étude transversale, analytique, auprès de 250 patientes : 61 femmes avec arthrite rhumatoïde sélectionnées dans la consultation externe de rhumatologie d'un hôpital de deuxième niveau d'attention et 189 en bonne santé qui ont été accueillies pour prélèvement de cytologie cervicale dans un hôpital de premier niveau. On a réalisé une enquête structurée pour facteurs de risque d'infection. Par exfoliation on a obtenu des cellules du col utérin auxquelles on a extrait ADN pour détection de virus du papillome humain (réaction en chaîne de la polymérase avec déclencheurs consensus spécifiques) et identification de l'enzyme de restriction dans les virus de haut et faible risque. On a calculé la prévalence et on a réalisé l'analyse ajustée des facteurs au moyen de régression logistique avec calcul de rapport des côtes et leurs intervalles de confiance de 95%.

**Résultats** : la prévalence d'infection par le virus du papillome humain en patientes avec arthrite rhumatoïde a été de 30% et dans le groupe contrôle de 34% avec rapport des côtes de 0.8 (IC95% 0.42 à 1.6, p = 0.5). Chez les femmes avec arthrite rhumatoïde les types viraux les plus fréquents ont été de haut risque en 94% (surtout les types 16, 58 et 18). Les facteurs liés avec risque majeur d'infection par le virus du papillome humain ajusté en arthrite rhumatoïde ont été : antécédent de plus d'un couple sexuel (OR = 5.8, IC95% 1.1 à 31.1, p = 0.04), activité sexuelle plus d'une fois chaque semaine (OR = 6.7, IC95% 0.9 à 51.6, p = 0.06), couple circoncis (OR = 9.0, IC95% 1.2 à 64.4, p = 0.02). Les patientes et les contrôles n'ont pas de différence quant à l'état civil. 74% des contrôles travaillent, contrairement à 44% de femmes avec arthrite rhumatoïde ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion** : une sur trois femmes avec arthrite rhumatoïde est infectée par le virus du papillome humain et 94% appartient au type viral de haut risque. Les facteurs liés à l'infection incluent, principalement, ceux du couple sexuel, ce qui implique le besoin de détecter précocement l'infection et la surveillance en raison du haut risque de dysplasie cervicale.

**Mots-clés** : virus du papillome humain cervical, arthrite rhumatoïde, prévalence, facteurs associés.

## RESUMO

**Antecedentes:** Não obstante, seu vínculo com o câncer cérvico uterino, não existe informação sobre a prevalência de infecção pelo vírus de papiloma humano cervical em pacientes com artrite reumática.

**Objetivo:** Avaliar a prevalência de infecção pelo vírus de papiloma humano, confirmada mediante provas de biología molecular e analisar os fatores relacionados com esta infecção em pacientes com artrite reumática.

Material e método: Estudo transversal e analítico em 250 pacientes: 61 mulheres com artrite reumática selecionadas de consulta externa de reumatología de um hospital de segundo nível de atenção e 189 mulheres saudáveis que foram ao exame de citología cervical de um hospital de primeiro nível. Foi realizada uma pesquisa de fatores de riscos de infecção. Através de esfoliação se obteve células do colo do útero que foi extraído DNA para detectar o vírus de papiloma humano (reação em cadeia da polimerase com iniciadores consenso específicos) e identificação da enzima de restrição do vírus de alto e baixo risco. Foi calculado a prevalência e realizado a análise ajustada de fatores, mediante regressão logística com cálculo de razão de múmias e seus intervalos de segurança de 95%.

**Resultados:** A prevalência de infecção pelo vírus de papiloma humano em pacientes com artrite reumática foi de 30%, e no grupo de controle de 34% com razão de múmias de 0,8 (IC95% 0,42 a 1,6 p = 0,5). Nas mulheres com artrite reumática , os tipos de vírus mais freqüentes foram de alto risco em 94% (sobre todos os tipos 16, 58 y 18). Os fatores vinculados com maior risco de infecção pelo vírus de papiloma humano com atrites reumática foram: antecedente de mais de um parceiro sexual (OR = 5,8 IC95% 1,1 a 31,1 p = 0,04), atividade sexual mais de uma vez por semana (OR = 6,7, IC95% 0,9 a 51,6 p = 0,06) parceiro circuncidado (OR = 9,0, IC95% 1,2 a 64,4 p = 0,02). Entre pacientes e controles o estado civil não interferiu. Em 74% das controles trabalham, e em contraposição de 44% das mulheres com artrites reumática ( $p < 0,01$ ).

**Conclusão:** Uma de cada três mulheres com atrites reumática está infectada com o vírus de papiloma humano e 94% pertence ao tipo viral de alto risco. Os fatores relacionados com a infecção incluem, principalmente, dos parceiros sexuais, o que implica a necessidade de detectar bem cedo a infecção e a vigilância devido ao alto risco de displasia cervical.

**Palavras-chave:** vírus do papiloma humano, atrites reumática, prevalência, fatores associados.

**E**l deterioro de la respuesta inmunitaria en pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas puede favorecer el inicio y progresión de infecciones. Algunos fármacos utilizados para tratar estas afecciones repercuten en la respuesta inmunitaria humoral y celular, circunstancia que puede acelerar la replicación viral.<sup>1</sup>

La artritis reumatoide es una enfermedad que predomina en el sexo femenino (3:1) y su edad de inicio es entre los 25 y 50 años.<sup>2</sup> Afecta a mujeres durante sus años reproductivos y post-reproductivos. El tamizaje de lesiones en el cuello uterino de mujeres con artritis reumatoide es importante porque la identificación oportuna de infecciones sexualmente trasmisibles,

como la del virus del papiloma humano, puede acompañarse de estrategias que prevengan la progresión a cáncer cervical, que es uno de los pocos cánceres con lesiones precancerosas susceptible de detección y tratamiento oportuno.<sup>3</sup> La infección por virus del papiloma humano es la más frecuente de las infecciones de transmisión sexual.<sup>4</sup> Existen demostraciones epidemiológicas actuales que señalan que alrededor de 90% del cáncer de cuello uterino puede relacionarse con algunos tipos de virus del papiloma humano,<sup>5</sup> su participación es sinérgica en el inicio de lesiones premalignas y carcinomas del cuello uterino. En la evolución de estas lesiones es necesario contemplar la respuesta inmunitaria del paciente y la coexistencia de factores ambientales y del huésped.<sup>6</sup> Existen factores de riesgo asociados con la infección del virus del papiloma humano que incluyen a los tradicionales y los relacionados con la disminución de la inmunidad celular del paciente.<sup>7</sup> En la actualidad, la prevalencia en México de infección por

virus del papiloma humano descansa, principalmente, en los resultados de citología cervical (método con alta tasa de falsos positivos y negativos).<sup>8</sup> Sólo unos cuantos estudios han evaluado esta prevalencia en un limitado número de pacientes en quienes se aplican técnicas de biología molecular.<sup>9</sup>

Los autores realizamos una búsqueda sistemática en mujeres con artritis reumatoide mediante las palabras clave: *human papillomavirus* y *rheumatoid arthritis* y no encontramos ningún estudio de prevalencia de la infección por virus del papiloma humano cervical en estas mujeres, las cuales tienen alteraciones en la inmunidad humoral y celular derivadas de la enfermedad y de algunos tratamientos que pueden condicionar mayor proporción de neoplasias. Debido a esta falta de información en la bibliografía en un estudio evaluamos la prevalencia de la infección identificada por técnicas de biología molecular, tipos de virus y factores asociados con la infección por virus del papiloma humano cervical en mujeres con artritis reumatoide.

## PACIENTES Y MÉTODO

**Diseño:** estudio transversal analítico. *Universo de trabajo:* de julio de 2005 a septiembre de 2006 se incluyeron 250 mujeres: 61 con artritis reumatoide que acudieron en forma consecutiva a la consulta externa de reumatología de un hospital de segundo nivel de atención y a 189 mujeres sanas, controles, que acudieron consecutivamente a toma de citología cervical a un hospital de primer nivel de atención. Los criterios de inclusión para artritis reumatoide fueron: mujeres de 18 a 55 años de edad, con vida sexual activa y diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología 1987, heterosexuales y aceptación por escrito para participar en el estudio. Los criterios de inclusión para el grupo control fueron: mujeres de 18 a 55 años de edad, con vida sexual activa, heterosexuales y aceptación por escrito para participar en el estudio. En ambos grupos se excluyó a quienes tuvieran histerectomía, embarazo o antecedentes de cáncer cérvico-uterino.

## Desarrollo del estudio

A ambos grupos se les realizó una encuesta estructurada de factores de riesgo para infección por virus

\* Este trabajo obtuvo el segundo lugar del Premio Dr. José María Rodríguez otorgado por la Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia a los trabajos de investigación clínica presentados en el 58 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia celebrado en Monterrey, NL, octubre 2007. Lo financiaron el IMSS, Fondo de Fomento a la Investigación (FP-2003/095) y el Instituto Científico Pfizer.

\* Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

\*\* Programa de Posgrado en Ciencias Médicas.

\*\*\* Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas.

\*\*\*\* Facultad de Medicina.

Universidad de Colima, Colima, Colima, México.

1 División de Medicina Molecular. Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

2 Programa de Posgrado en Salud Pública. Centro Universitario en Ciencias de la Salud.

Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

3 Jefatura de enseñanza e investigación, Hospital Regional núm. 45, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

4 Clínica de displasias.

5 Departamento de Medicina Interna-Reumatología. Hospital General Regional núm. 110, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Dra. Wendoline Rojo Contreras. José Fernández Rojas núm. 3515, colonia Jardines del Nilo, CP 44860, Guadalajara, Jalisco, México. E-mail: dra\_wendolinerojo@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Rojo CW, Montoya FH, Gámez NJI y col. Prevalencia y factores asociados con infección por virus del papiloma humano cervical en pacientes con artritis reumatoide. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76(1):9-17.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.actualizacionmedica.com.mx](http://www.actualizacionmedica.com.mx)

del papiloma humano que incluyó: fecha de inicio de la vida sexual activa, número de parejas sexuales, periodicidad de la actividad sexual por semana, tener o no circuncisión la pareja o ser migrante a Estados Unidos; además de antecedentes clínicos y sociodemográficos. En las pacientes con artritis reumatoide se identificaron las características de la enfermedad, tratamientos utilizados, en especial inductores de remisión o inmunosupresores.

#### Citología cervical y toma de muestra para estudios de biología molecular

A las pacientes con artritis reumatoide y a las controles se les dio cita específica para que las atendiera una investigadora adiestrada que siguió un protocolo para la toma de citología. Se obtuvo una muestra cervical mediante la introducción de un espéculo vaginal estéril desechable. Con control visual se obtuvieron células del endocervix y de la zona de transformación que se colectaron por exfoliación con un cito-cepillo estéril que se rotó 360 grados en el orificio cervical externo. Las células se depositaron en un tubo Eppendorf de 2.5 mL con solución salina estéril,<sup>10</sup> previamente preparadas en una cámara de flujo laminar, luego se almacenaron a -20°C, hasta su procesamiento (figura 1). Al mismo tiempo se envió la muestra a citología cervical.

#### DETERMINACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La obtención del ADN de la muestra cervical la determinó un investigador cegado a las características clínicas y al grupo del que se obtuvo la muestra. El ADN se extrajo siguiendo la técnica estandarizada de Wright y Manos,<sup>11</sup> la cantidad y pureza del ADN extraído se estimaron mediante un método espectrofotométrico y la calidad por detección del gen constitutivo EP3 y EP13. La amplificación del genoma viral se realizó por PCR. Las regiones más conservadas se encuentran en los marcos de lectura abierta E1 y L1; E1 fue la más adecuada y con los iniciadores CpI y CpIIG, que fue capaz de identificar los tipos virales 5, 6, 8, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56 y 58, entre otros, los cuales representan 99% de los virus del papiloma humano más frecuentes en la población mundial. Para la amplificación del ADN

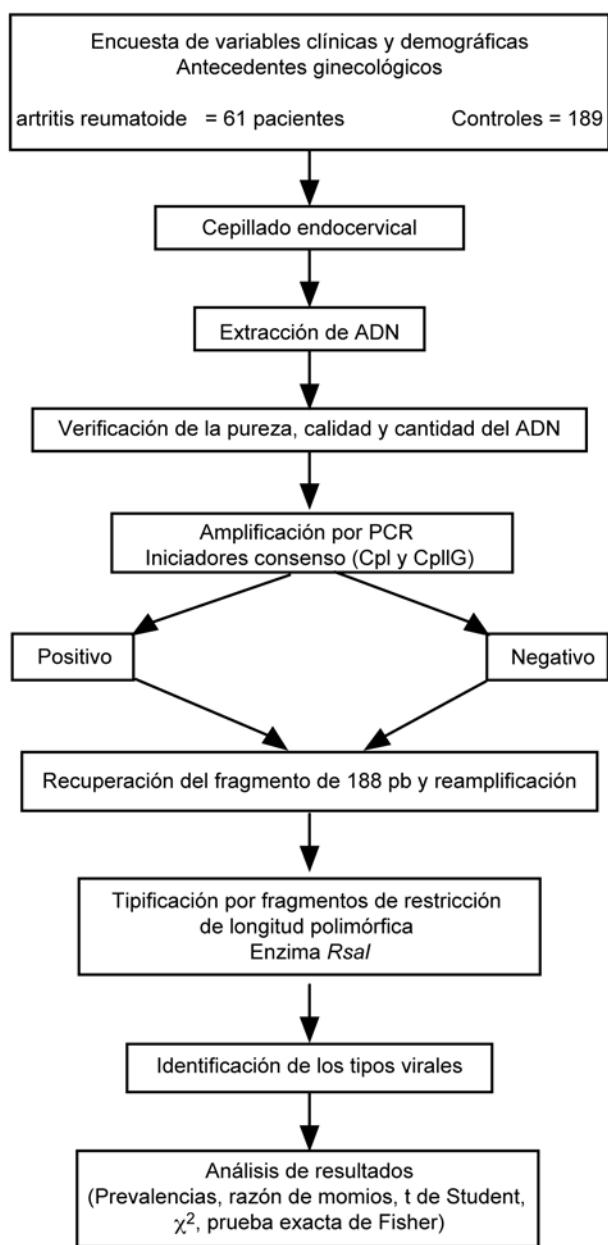
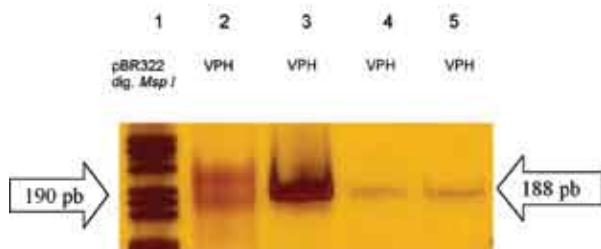


Figura 1. Diagrama de flujo.

se utilizaron alícuotas de 2  $\mu$ L (100 ng/ $\mu$ L) y la PCR constó de 32 ciclos.<sup>12</sup>

CpIIG 5' ATG TTA ATW SAG CCW CCA AAA  
TT 3'  
CpI 5' TTA TCA WAT GCC CAY TGT ACC AT 3'  
W = A o T, S = C o G, Y = C o T.

El fragmento resultante de 188 pares de bases (pb) se evidenció mediante electroforesis en gel de poliacrilamida al 6% (29:1) en buffer TBE 1X, 80 voltios durante cinco minutos, posteriormente se incrementó el voltaje a 140 durante 1.5 horas. Se utilizó pBR322 digerido con *Msp I* como marcador de peso molecular (figura 2).<sup>13</sup>



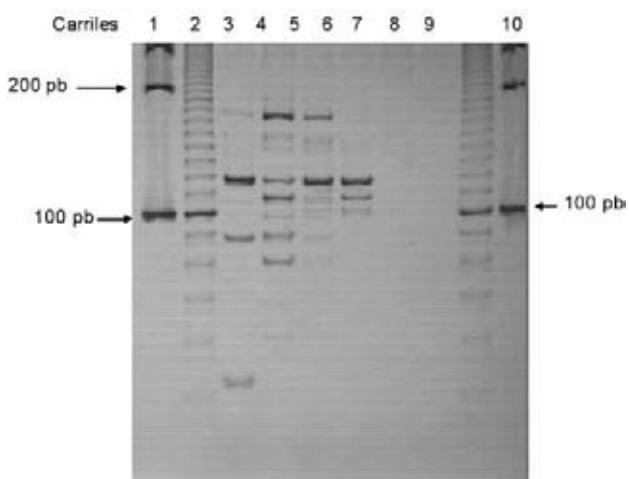
**Figura 2.** Evidencia de infección por virus del papiloma humano en gel de poliacrilamida. Gel de poliacrilamida al 6% (29:1) en buffer TBE 1 X. Carril 1: Marcador de peso molecular pBR 322 digerido con *Msp I*; carriles 2, 3, 4 y 5: Muestras positivas para VPH.

#### Identificación de los tipos virales

La enzima *Rsa I*, que reconoce la secuencia 5' GT/AC 3', posee al menos un sitio de corte para los virus del papiloma humano más frecuentes en diferentes poblaciones, los cuales se han implicado en cáncer cervicouterino, papilomatosis respiratoria recurrente y carcinoma faringo-amilgadino, entre otros tumores (figura 3).<sup>12</sup> En cada amplificación se utilizaron controles negativos y positivos para asegurar la no contaminación de las muestras en los diferentes pasos del procedimiento: descontaminación previa de las áreas de trabajo a la manipulación de las muestras mediante el uso de solución de SDS 0.5% YDEPC 0.1% y uso de cubre-bocas y guantes estériles.

#### Tamaño de la muestra

Para calcular el tamaño de muestra se utilizó el programa EpiInfo 6 y se obtuvo una prevalencia estimada del virus del papiloma humano de 20% en población general,<sup>9,10</sup> contra una prevalencia esperada de 40% en pacientes con artritis reumatoide, con potencia de 80% y nivel de confianza del 95% y una relación no expuestos a expuestos de 3:1, el grupo de interés (artritis reumatoide) está integrado por 60 elementos, mientras que el grupo de referencia (control) se calculó con una



**Figura 3.** Identificación de los tipos virales con enzima *Rsa I* en gel de poliacrilamida al 12%. Electroforesis en poliacrilamida al 12% (19:1). Carriles 1 y 10: escalera de 100 pb; carriles 2 y 9: escalera de 10 pb; carril 3: positivo para VPH 18 y tipo desconocido; carril 4: positivo para VPH 6, 16, 18, 33 y 35; carril 5: positivo para VPH 6, 16, 18 y 35; carril 6: positivo para VPH 6 y 16; carril 7: blanco de amplificación; carril 8: control negativo digerido con la enzima *Rsa I*.

relación 3:1. Por lo tanto, la muestra mínima fue de: 60 con artritis reumatoide y 180 del grupo control.

#### Ánálisis estadístico

Se calculó la prevalencia e intervalos de confianza del 95% para infección en ambos grupos. Se calculó un estimado de riesgo para infección basado en razón de momios (OR). El análisis bivariado se realizó mediante ji al cuadrado y, en su caso, prueba exacta de Fisher para comparación de proporciones y t de Student para comparación de medias entre pacientes con artritis reumatoide y controles. Para evaluar las diferencias entre pacientes con artritis reumatoide se realizó un enfoque estadístico similar, quienes tuvieron virus del papiloma humano (+) versus quienes tuvieron virus del papiloma humano (-). Para evaluar factores de riesgo vinculados con la infección por virus del papiloma humano se realizó un análisis multivariado de regresión logística en el que se utilizó como variable dependiente la coexistencia de infección por virus del papiloma humano y como covariadas las que dieron  $p < 0.10$  en el análisis univariado. Se consideró valor de significación estadística a la  $p \leq 0.05$ . Todos los análisis se realizaron en SPSS versión 8.0.

### Consideraciones éticas

El proyecto lo aprobó el comité de investigación (número de aprobación 2003-004-110-048). A todas las mujeres se les solicitó su consentimiento informado, se les indicaron los objetivos del estudio y sus derechos a rehusar la participación, el manejo de la información fue confidencial y con fines científicos, se dio una copia del resultado a su reumatólogo y a su médico familiar, con el fin de dar seguimiento en caso necesario.

### Conflicto de interés

El proyecto fue apoyado por el IMSS, a través del Fondo de Fomento a la Investigación y el Instituto Científico Pfizer, como parte de un concurso nacional de protocolos de investigación no dependientes de la industria farmacéutica. Ningún autor o paciente recibió compensación económica alguna por su participación en el estudio.

## RESULTADOS

En el cuadro 1 aparece la comparación bivariada de las características generales e historia ginecoobstétrica

de ambos grupos. La edad promedio fue menor en el grupo control que en el de artritis reumatoide ( $36 \pm 8$  vs  $40 \pm 8$  años,  $p < 0.001$ ); la escolaridad fue mayor en el grupo control ( $11 \pm 4$  vs  $8 \pm 4$ ,  $p < 0.001$ ); las controles tuvieron mayor proporción de relaciones sexuales (más de una vez a la semana 74 vs 44%  $p < 0.001$ ); las pacientes con artritis reumatoide iniciaron su vida sexual activa a más temprana edad ( $19 \pm 3$  vs  $21 \pm 5$  años,  $p < 0.001$ ).

La prevalencia de infección por el virus del papiloma humano cervical en mujeres con artritis reumatoide fue de 30% (IC95% 20 a 42%) y en el grupo control de 34% (IC95% 28 a 41%), sin diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de infección entre ambos grupos (OR= 0.8, IC95% 0.42 a 1.6,  $p=0.5$ ).

En el cuadro 2 se realiza un análisis bivariado de factores relacionados con la infección por virus del papiloma humano en pacientes con artritis reumatoide. Hubo tendencia a más frecuencia de infección a menor edad, más de una pareja sexual, antecedente de migración de la pareja sexual a Estados Unidos y relaciones sexuales más de una vez a la semana. En el cuadro 3 se señala que en las pacientes con artritis reumatoide se encontró mayor frecuencia de tipos vi-

**Cuadro 1.** Características generales e historia ginecoobstétrica de las pacientes con artritis reumatoide y controles

Características	Artritis reumatoide $n = 61$	Controles $n = 189$	Valor de $p^{\dagger}$
Edad (años), media ± DE	$40 \pm 8$	$36 \pm 8$	< 0.001
Escolaridad (años), media ± DE	$8 \pm 4$	$11 \pm 4$	< 0.001
Primaria o menos, n (%)	27 (44)	27 (14)	< 0.001
Casada-unión libre, n (%)	44 (77)	137 (73)	0.5
Empleo remunerado, n (%)	27 (44)	109 (74)	< 0.001
Tabaquismo, n (%)	15 (25)	57 (30)	0.4
Menarquia (años), media ± DE	$13 \pm 2$	$13 \pm 2$	0.2
IVSA (años), media ± DE	$19 \pm 3$	$21 \pm 5$	< 0.001
Más de una pareja sexual, n (%)	26 (43)	73 (39)	0.6
Actividad sexual más de una vez a la semana, n (%)	23 (44)	116 (74)	< 0.001
Pareja circuncidada, n (%)	12 (20)	63 (34)	0.05
Pareja emigrada a Estados Unidos, n (%)	16 (27)	37 (20)	0.2
Embarazos, media ± DE	$3 \pm 2$	$3 \pm 2$	0.2
Uso de hormonales (meses), n (%)	36 (59)	96 (51)	0.1
Infecciones vaginales previas, n (%)	46 (75)	137 (76)	0.6

<sup>†</sup> Comparación de variables cuantitativas: t de Student. Comparación de variables cualitativas:  $\chi^2$ . \* Prueba exacta de Fisher.  
DE: desviación estándar.

**Cuadro 2.** Factores asociados con infección por virus del papiloma humano en pacientes con artritis reumatoide

Características	Detección de la infección por PCR		Valor de $p^t$
	Negativo $n = 43$	Positivo $n = 18$	
Edad (años), media $\pm$ DE	41 $\pm$ 7	37 $\pm$ 9	0.06
Casada-unión libre, n (%)	34 (80)	13 (72)	0.6
Escolaridad (años), media $\pm$ DE	8 $\pm$ 4	9 $\pm$ 3	0.2
Primaria o menos, n (%)	21 (49)	6 (33)	0.3
Empleo remunerado, n (%)	16 (37)	11 (61)	0.09
Tabaquismo, n (%)	10 (23)	5 (28)	0.7
IVSA (años), media $\pm$ DE	19 $\pm$ 3	19 $\pm$ 3	0.8
Más de una pareja sexual, n (%)	15 (35)	11 (61)	0.06
Actividad sexual más de una vez a la semana, n (%)	20 (51)	3 (23)	0.08
Pareja circuncidada, n (%)	6 (14)	6 (35)	0.08
Pareja emigrada a Estados Unidos, n (%)	8 (19)	8 (44)	0.06
Embarazos, media $\pm$ DE	3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2	0.1
Tratamiento con hormonales orales, n (%)	28 (65)	8 (44)	0.1
Infecciones vaginales previas n (%)	31 (72)	15 (83)	0.4

<sup>†</sup> Comparación de variables cualitativas:  $\chi^2$ . Comparación de variables cuantitativas: t de Student. \* Prueba exacta de Fisher. PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

**Cuadro 3.** Identificación de los tipos virales del papiloma humano (VPH) cervical

Infección por VPH	Artritis reumatoide $n = 18$ (30%)	Controles $n = 64$ (34%)	Valor de $p^t$
Tipos virales			
<b>Bajo riesgo</b>	1 (6)	22 (35)	0.02
Virus del papiloma humano 6	1 (6)	21 (33)	0.03
Virus del papiloma humano 11	0 (0)	3 (5)	-
Alto riesgo	16 (94)	52 (83)	0.2
Virus del papiloma humano 16	7 (41)	17 (27)	0.2
Virus del papiloma humano 18	5 (30)	23 (36)	0.6
Virus del papiloma humano 33	3 (17)	1 (2)	0.001
Virus del papiloma humano 35	0 (0)	11 (17)	-
Virus del papiloma humano 51	0 (0)	2 (3)	-
Virus del papiloma humano 58	6 (35)	9 (14)	0.05
Virus del papiloma humano X	1 (6)	1 (2)	0.3

X: virus del papiloma humano desconocido. <sup>†</sup> Comparación de variables cualitativas:  $\chi^2$ . \* Prueba exacta de Fisher.

rales de alto riesgo 16, 58 y 18 (94%, IC95% 67 a 97%), un tipo viral en 13 pacientes con artritis reumatoide (72%) y en 39 controles (61%), de dos tipos virales en cinco pacientes con artritis reumatoide (28%) y en 23 controles (36%). La infección por virus del papiloma humano en pacientes con artritis reumatoide no se relacionó con tratamiento con prednisona o inductores de remisión, ni con el tiempo de evolución de la enfermedad (datos no mostrados en el cuadro).

El cuadro 4 muestra el análisis multivariado de factores de riesgo para infección por virus del papiloma humano en pacientes con artritis reumatoide. Después de ajustar por edad y tener más de una pareja sexual, los factores asociados con infección por virus del papiloma humano fueron OR = 5.8 (IC95% 1.0 a 31.1,  $p = 0.04$ ); tener relaciones sexuales más de una vez a la semana OR = 6.7 (IC95% 0.9 a 51.6,  $p = 0.06$ ); tener una pareja que emigró a Estados Unidos tuvo una tendencia en el análisis multivariado, aunque no significativa (OR = 5.4 IC95% 0.8 a 36.1,  $p = 0.08$ ).

## DISCUSIÓN

Éste es el primer estudio que investiga la prevalencia de infección por virus del papiloma humano en pacientes con artritis reumatoide en población mexicana.

**Cuadro 4.** Análisis ajustado de factores asociados del virus del papiloma humano cervical en pacientes con artritis reumatoide

Característica	OR	IC 95%	Valor de $p^{\dagger}$
Edad	0.36	0.1 a 2.0	0.5
Más de una pareja sexual	5.8	1.1 a 31.1	0.04
Actividad sexual más de una vez a la semana	6.7	0.9 a 51.6	0.06
Pareja circuncidada	9.0	1.2 a 64.4	0.02
Pareja emigrada a Estados Unidos	5.4	0.8 a 36.1	0.08

OR: razón de momios.

IC 95%: intervalo de confianza 95%.

† Regresión logística.

La prevalencia encontrada en controles en nuestro estudio fue mayor que un estudio realizado en México que reportó infección por virus del papiloma humano en 17% y del tipo de alto riesgo en 58% de mujeres sanas con reportes citológicos normales.<sup>10</sup> Nosotros encontramos el tipo viral de alto riesgo en 94% de las pacientes infectadas con virus del papiloma humano en artritis reumatoide con predominio de los tipos 16, 58 y 18.

En nuestro estudio, el tratamiento con inductores de remisión e inmunosupresores no fue un factor de riesgo para la adquisición de infección por virus del papiloma humano. Aunque no hay información en la bibliografía para hacerlo comparativo con otras poblaciones con artritis reumatoide, en las de lupus eritematoso sistémico la prevalencia fue similar en China.<sup>14</sup>

Llama la atención la alta proporción de tipos de alto riesgo observados en nuestras pacientes, sobre todo el 16 y 18 que se relacionan con cáncer cervical.<sup>15</sup>

Nuestros hallazgos muestran que los factores epidemiológicos son relevantes en la infección por virus del papiloma humano. Las series de pacientes evaluadas en población no reumática muestran que existe correlación entre menos años de escolaridad y el inicio de vida sexual activa.<sup>16</sup> En estas series de pacientes sin enfermedad reumática, los aspectos de la conducta sexual, como el inicio de relaciones sexuales temprano y mayor número de parejas sexuales, incrementan el riesgo de infección por virus del papiloma humano;<sup>17</sup> sin embargo, nosotros no observamos una correlación estrecha con estas variables ni con tratamientos con hormonales, lo cual está en discusión por diferentes grupos de autores.<sup>18,19</sup>

Entre las limitaciones del estudio está el ser un estudio transversal y sólo los estudios de seguimiento podrán evaluar la incidencia y persistencia de la infección por virus del papiloma humano y su contribución a la aparición de lesión intraepitelial escamosa del cuello uterino y cáncer cérvico-uterino.

La fuerza de este estudio incluye una considerable muestra de pacientes en quienes se utilizó la técnica con PCR de alta sensibilidad para la detección y tipificación del virus del papiloma humano, además de ser el inicio de investigaciones de infección por virus del papiloma humano en población mexicana con enfermedades reumáticas sistémicas en quienes es posible dar seguimiento para apreciar la historia natural, mediante la identificación de la persistencia de la infección y la aparición de manifestaciones clínicas o histopatológicas de lesión intraepitelial cervical y cáncer cérvico-uterino que ayuden a tomar decisiones clínicas que favorezcan el pronóstico de las pacientes.

## CONCLUSIÓN

La prevalencia de infección por virus del papiloma humano es alta en pacientes con artritis reumatoide. Debido a que los principales tipos coexistentes son de alto riesgo, con mayor frecuencia en artritis reumatoide y a que estas pacientes tienen inmunosupresión ocasionada por la enfermedad y por los tratamientos, el riesgo de aparición de una neoplasia maligna puede verse incrementado. Por lo tanto, es necesario investigar esta infección y planear estrategias para disminuir el riesgo mediante educación y utilización de vacunas, principalmente contra tipos virales de

alto riesgo. Deben realizarse estudios de seguimiento que evalúen los factores de riesgo para adquisición de infección por virus del papiloma humano, la regresión de infección o progresión a lesión intraepitelial escamosa de cuello uterino y cáncer cérvico-uterino, esto podrá ofrecer respuestas si estas pacientes son susceptibles de recibir otras medidas y tratamientos distintos que quienes no están infectadas.

## REFERENCIAS

- Berthier S, Mougin C, Vercherin P. Does a particular risk associated with papillomavirus infections exist in women with lupus? *Rev Medicine Intern* 1999;20(2):128-32.
- Lipsky PE. Artritis reumatoide. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL y col. *Harrison: Principios de medicina interna.* 15<sup>a</sup> ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002;pp:2255-65.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, et al. The 2001 Bethesda system: Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2001;287(16):2114-9.
- Lorincz A, Reid R. *Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas actuales. Virus del papiloma humano. Parte II.* México: McGraw-Hill Interamericana, 1996;pp:747-50.
- Muñoz N, Bosch F. Cáncer del cervix y virus del papiloma humano: evidencia epidemiológica y perspectivas para su prevención. *Salud Pública Mex* 1997;39:297-82.
- Muñoz N, Bosch F, De Sanjosé S, Herrero R, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
- Programa para la Vigilancia, Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Control del Cáncer Cérvico-uterino. Guía para el diagnóstico y tratamiento de displasias y cáncer cérvico uterino. México: IMSS, 1998.
- Alonso P. Cambios citológicos por virus. En: Alonso P, Lazcano E, Hernández M, editors. *Cáncer cervico-uterino: diagnóstico, prevención y control.* 1<sup>a</sup> ed. México: Médica Panamericana, 2000;pp:59-63.
- Viscidi RP. Epidemiología de las infecciones genitales por papilomavirus humano. En: Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M, editores. *Colposcopia: principios y práctica.* 1<sup>a</sup> ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2003;pp:1-23.
- Torroella-Kouri M, Morsberger S, Carrillo A, Mohar A, et al. HPV prevalence among Mexican women with neoplastic and normal cervixes. *Gynecologic Oncology* 1998;70:115-20.
- Wright OK, Manos MM. Sample preparation from paraffin-embedded tissues. In: Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ, editors. *PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications.* San Diego: Academic Press, 1990;pp:18-19, 153-58.
- Peñaloza-Plascencia M, Montoya-Fuentes H, Flores-Martínez SE. Molecular identification of 7 human papillomavirus types in recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otol Head Neck Surg* 2000;126:1119-23.
- Montoya-Fuentes H, de la Paz Ramírez-Muñoz M, Villar-Calvo V, Suárez-Rincón AE, et al. Identification of DNA sequences and viral proteins of 6 human papillomavirus types in retinoblastoma tissue. *Anticancer Res* 2003;23:2853-62.
- Tam LS, Chan AY, Chan PK. Chang artritis reumatoide. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:3619-25.
- Nind I, Zumbach K, Pawlita M, Teller K, et al. Absence of antibody against human papillomavirus type 16 E6 and E7 in patients with cervical cancer is independent of sequence variations. *J Infect Dis* 2000;181:1764-67.
- Hernández HD, García CA, Guido JM, González SJ, et al. High-risk human papilloma virus and cervical intraepithelial neoplasia in women at 2 hospitals in Mexico City. *Revista de Investigación Clínica* 2002;54:299-306.
- Giuliano AR, Papenfuss M, Mendez BE, Feng J, et al. Risk factors for squamous intraepithelial lesions of the cervix among women residing at the US-Mexico border. *Int J Cancer* 2004;109:112-8.
- Lazcano P, Herrero R, Muñoz N, Cruz A, et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001;91:412-20.
- Cotton S, Sharp L, Seth R. What lifestyle factors are associated with high risk human papilloma virus (HPV) infection in women who have had abnormal cervical smears? Results from the Tombola trials. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:A17.