

## Citología cervical anormal en mujeres con artritis reumatoide

Ulises Mercado\*

Nivel de evidencia: II-3

### RESUMEN

**Antecedentes:** los pacientes con artritis reumatoide tienen alto riesgo de infección y ciertos tipos de cáncer. La información acerca de la relación entre artritis reumatoide y citología cervical anormal es limitada.

**Objetivo:** revisar los resultados de citologías cervicales anormales en mujeres con artritis reumatoide y compararlos con un grupo control. Además, investigar la conducta sexual como factor de riesgo de displasia.

**Material y método:** estudio de cohorte, retrospectivo. Se incluyeron 95 mujeres con artritis reumatoide menores de 60 años de edad, en quienes el seguimiento concluyó el mes de junio del 2009. Se investigaron los resultados de la citología cervical, biopsia de cuello uterino, datos clínicos y conducta sexual. El grupo control se integró con 1,719 mujeres de la consulta externa.

**Resultados:** de las 95 mujeres con artritis reumatoide, 13 tuvieron citología cervical anormal, comparadas con 120 de 1,719 controles. Doce de trece mujeres con artritis reumatoide tuvieron lesiones escamosas intraepiteliales, en comparación con 27 de 120 controles. No se encontró diferencia significativa en la cantidad de parejas sexuales entre mujeres con artritis reumatoide y el grupo control, pero sí entre las mujeres con artritis reumatoide. Dos mujeres con artritis reumatoide y citología cervical anormal tenían antecedentes de condiloma y herpes genital. Tres de trece mujeres resultaron con citología anormal en los siguientes 12 a 36 meses del inicio de la artritis reumatoide, sin que hubieran recibido inmunosupresores.

**Conclusiones:** la citología cervical anormal fue más común en las mujeres con artritis reumatoide que en las del grupo control, lo que puede estar relacionado con la inflamación crónica y la conducta sexual.

**Palabras clave:** frotis de Papanicolaou, lesiones escamosas intraepiteliales, virus del papiloma humano.

### ABSTRACT

**Background:** Patients with rheumatoid arthritis (RA) are at increased risk of infections and cancer. A link between RA and abnormal cervicovaginal cytology has rarely been reported.

**Objective:** The aim of this study was to review cervicovaginal cytology results in women with RA and compare them with a control population. Sexual behavior also was investigated.

**Material and method:** Cervicovaginal cytology results of 95 women with RA were compared to those of a control population of 1,719 women attending at the same hospital and followed until June 2009. Records of RA patients were reviewed to obtain clinical data, particularly sexual behavior.

**Results:** Of 95 RA patients, 13/95 had an abnormal cervicovaginal cytology result, compared with 120/1,719 controls. Twelve/13 had squamous intraepithelial lesions (SIL), compared with 27/120 controls. There was no significant difference in sexual partners between women with RA and controls. Women with RA without abnormal cervicovaginal cytology had less sexual partners than those with RA and abnormal cytology. Two women with RA and abnormal cervicovaginal cytology had a history of condylomata and herpes genital. Three/13 women with RA developed abnormal cervicovaginal cytology after 12 to 36 months initiating their illness. None from them had ever received immunosuppressants.

**Conclusions:** Women with RA have an increased prevalence of abnormal cervical cytology, compared with a control population. It may be related to chronic inflammatory disease and sexual behavior.

**Key words:** Pap smear, squamous intraepithelial lesions, human papillomavirus.

### RÉSUMÉ

**Antécédents:** Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentent un risque élevé d'infection et de certains cancers. Les informations sur la relation entre l'arthrite rhumatoïde et de résultats anormaux sont limitées.

**Objectif:** Examiner les résultats des résultats anormaux chez les femmes souffrant de polyarthrite rhumatoïde et la comparaison avec un groupe contrôle. Aussi, pour enquêter sur le comportement sexuel comme facteur de risque de dysplasie.

**Matériel et méthodes:** Étude de cohorte, rétrospective. Nous avons inclus 95 femmes souffrant de polyarthrite rhumatoïde ont moins de 60 ans, chez lesquels le suivi a pris fin en Juin 2009. Nous avons étudié les résultats de la cytologie cervicale, la biopsie du col utérin, les données cliniques et le comportement sexuel. Le groupe contrôle était composé de 1,719 femmes du département de consultation externe.

**Résultats:** Sur les 95 femmes souffrant de polyarthrite rhumatoïde, 13 avaient une cytologie cervicale anormale, comparativement à 120 de 1,719 contrôles. Douze des treize femmes souffrant de polyarthrite rhumatoïde avaient dysplasies, comparativement à 27 de 120 contrôles. Aucune différence significative du nombre de partenaires sexuels parmi les femmes souffrant d'arthrite rhumatoïde et le groupe témoin, mais chez les femmes souffrant d'arthrite rhumatoïde. Deux femmes souffrant de polyarthrite rhumatoïde et de résultats anormaux avaient des antécédents de condylomes et l'herpès génital. Trois des treize femmes avec une cytologie pathologiques ont été de 12 à 36 mois de l'apparition de l'arthrite rhumatoïde, sans avoir reçu d'immunosupresseurs.

**Conclusions:** Résultats anormaux étaient plus fréquente chez les femmes souffrant de polyarthrite rhumatoïde que dans le groupe contrôle, qui mai être liée à une inflammation chronique et de comportement sexuel.

**Mots-clés:** Frottis de Papanicolaou, les dysplasies, le papillomavirus humain.

## RESUMO

**Background:** doentes com artrite reumatóide com alto risco de infecção e determinados cancros. As informações sobre a relação entre artrite reumatóide e citologia cervical anormal é limitado.

**Objetivo:** Revisar os resultados da citologia cervical anormal em mulheres com artrite reumatóide e comparados com um grupo controle. Além disso, para investigar o comportamento sexual como fator de risco para displasia.

**Materiais e métodos:** estudo de corte, retrospectivo. Foram incluídos 95 mulheres com artrite reumatóide são menores de 60 anos de idade, nos quais o acompanhamento terminou em Junho de 2009. Nós investigamos os resultados da citologia cervical, a biópsia do colo do útero, os dados clínicos e comportamento sexual. O grupo controle foi composto por 1,719 mulheres do ambulatório.

**Resultados:** Das 95 mulheres com artrite reumatóide, 13 com citologia cervical anormal, comparado com os 120 de 1,719 controles. Doze das treze mulheres com artrite reumatóide tinham lesões intra-epiteliais, em comparação com 27 de 120 controles. Não houve diferença significativa no número de parceiros sexuais entre mulheres com artrite reumatóide e no grupo controle, mas entre as mulheres com artrite reumatóide. Duas mulheres com artrite reumatóide e citologia cervical anormal teve uma história de condiloma e herpes genital. Três das treze mulheres com alterações citológicas no prazo de 12 a 36 meses do início da artrite reumatóide, sem ter recebido imunossupressores.

**Conclusões:** A citologia cervical anormal foi mais comum em mulheres com artrite reumatóide do que no grupo controle, que pode estar relacionado à inflamação crônica e no comportamento sexual.

**Palavras-chave:** teste de Papanicolaou, lesões escamosas, papiloma vírus humano.

**L**a artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por autoanticuerpos circulantes. La mortalidad está relacionada con enfermedad cardiovascular, infección y cáncer. La causa de la enfermedad se desconoce, pero es claro que intervienen factores genéticos, ambientales y hormonales. La mayoría de los pacientes con artritis reumatoide requiere terapia crónica con antiinflamatorios no esteroides y metotrexato como fármaco de primera elección. Cuando la enfermedad es resistente, se agregan dosis bajas de prednisona o se combinan inmunosupresores: cloroquina, sulfasalazina, ciclosporina, azatioprina y biológicos.

De acuerdo con muchos investigadores, la infección por virus del papiloma humano tiene un papel importante en la evolución de lesiones premalignas y cáncer cérvico uterino. Se asocian con virus del papiloma humano más de 95% de los casos de cáncer cérvico uterino, 75-95% de las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y 25-40% de bajo grado.<sup>1</sup> Sin embargo, la sola infección por virus del papiloma humano no es suficiente para causar cáncer cérvico uterino, ya que pueden existir otros factores endógenos o exógenos que, en conjunto con el virus del papiloma humano, contribuyan a que la infección cervical por virus del papiloma humano se transforme en cáncer.

En nuestro país la mayor parte de los estudios sobre prevalencia e incidencia de virus del papiloma humano y citología cérvico vaginal anormal se han efectuado en mujeres con lupus<sup>2-4</sup> y solamente dos se han realizado en mujeres con artritis reumatoide. El primero se efectuó en el norte de la República Mexicana,<sup>5</sup> en 37 (48%) de las 77 mujeres con artritis reumatoide se detectaron los tipos 83 y 59 de virus del papiloma humano, comparados con los tipos 59, 81 y 54 en 17 (22%) de las 77 del grupo control ( $p = 0.001$ ). Los investigadores no encontraron relación entre la duración de la enfermedad y el uso de inmunosupresores.

\* Profesor de Inmunología Clínica, Hospital General, Mexicali, ISESALUD y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Mexicali.

Correspondencia: M en C Ulises Mercado. Hospital General, Mexicali, ISESALUD, Centro Cívico, Mexicali, BC. Correo electrónico: ulmer\_2009@hotmail.com, ulisesmercado@uabc.mx  
Recibido: julio, 2009. Aprobado: septiembre, 2009.

Este artículo debe citarse como: Mercado Ulises. Citología cervical anormal en mujeres con artritis reumatoide. Ginecol Obstet Mex 2010;78(2):94-98.

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

El otro estudio,<sup>6</sup> también realizado en México, incluyó 61 pacientes con artritis reumatoide y 189 de control. La prevalencia de infección por virus del papiloma humano cervical en mujeres con artritis reumatoide fue de 30% contra 34% de las del grupo control ( $p = 0.5$ ). Los tipos del virus de papiloma humano más comunes fueron el 16 y el 18, y la conducta sexual fue uno de los factores de riesgo relacionados. Con estos antecedentes se revisaron los casos de artritis reumatoide de la consulta de reumatología, los resultados de citología cérvico vaginal anormal y las biopsias.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se revisaron los expedientes de 196 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología, que acudieron a la consulta externa de reumatología y que se siguieron hasta junio 2009.

Se excluyeron las mujeres de 60 años o mayores, las que no tenían actividad sexual y quienes no se habían realizado frotis de Papanicolaou en los últimos años. En total, solamente se estudiaron 95 mujeres con artritis reumatoide. Se obtuvo información de los resultados de la citología cervical, del estudio histopatológico y de la conducta sexual. Las mujeres de la población general que acudieron al hospital de enero de 2004 a diciembre de 2006 sirvieron como controles.

También se hizo una comparación entre las mujeres con artritis reumatoide. De acuerdo con el Sistema Bethesda, las lesiones histológicas se categorizaron como lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y de alto grado.

### Análisis estadístico

Se utilizaron medianas, porcentajes e IC 95%. La prueba exacta de Fisher y la prueba de la  $\chi^2$  se usaron para comparar la diferencia entre las proporciones de Papanicolaou anormal, lesiones escamosas intraepiteliales y factores de riesgo tradicionales. Para la edad y la duración en meses de la enfermedad se utilizó la prueba de Mann-Whitney. Una  $p < 0.05$  se consideró significativa.

## RESULTADOS

En el cuadro 1 se muestra el resultado de la biopsia, el tratamiento recibido y el seguimiento hecho a 13 mujeres con artritis reumatoide con citología cérvico vaginal anormal. La edad mediana fue de 39 años y la duración mediana de la artritis reumatoide fue de 72 meses (límites 12-324). Diez

pacientes habían recibido diversos fármacos modificadores de la enfermedad (metotrexato, prednisona oral, corticoides intraarticulares, cloroquina y sulfasalazina) y tres solamente habían recibido antiinflamatorios no esteroides antes de acudir con un reumatólogo. De estas 13 mujeres con artritis reumatoide, 2 tenían el antecedente de herpes genital y condiloma, y 8 habían tenido más de dos parejas sexuales. En algunos casos el seguimiento mostró recurrencia de citología cervical anormal. Todas recibieron tratamiento en la clínica de displasias y tuvieron seguimiento.

En el cuadro 2 los resultados de las pacientes con artritis reumatoide se comparan con los de la población control. De 95 pacientes con artritis reumatoide 13 (14%) tuvieron citología cervical anormal, comparadas con 120 (6.9%) de las 1,719 mujeres control (razón de momios 2.9, IC 95% 1.3-6.5,  $p = 0.01$ ). En 12 (92%) de las 13 mujeres con citología anormal la biopsia cervical confirmó lesiones escamosas intraepiteliales, comparadas con 27 (22.5%) de 120 controles (razón de momios 38.7, IC 95% 11.1-134,  $p = 0.0000$ ). No hubo diferencia significativa en la frecuencia de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado ( $p = 0.37$ ) y de alto grado ( $p = 0.18$ ), ni en el número de parejas sexuales entre pacientes con artritis reumatoide y los controles. Dos mujeres con artritis reumatoide y lesiones escamosas intraepiteliales tenían antecedentes de enfermedad de transmisión sexual.

De las 13 mujeres con artritis reumatoide, 8 que padecían lesiones escamosas intraepiteliales tuvieron dos o más parejas sexuales, comparadas con 10 mujeres sin lesiones escamosas intraepiteliales (razón de momios 72, IC 95% 12-414,  $p = 0.0000$ ). Las 82 pacientes sin lesiones escamosas intraepiteliales recibieron varias combinaciones de inmunosupresores, por lo cual fue difícil establecer una diferencia significativa con las pacientes con lesiones escamosas intraepiteliales (datos no mostrados).

## DISCUSIÓN

La artritis reumatoide es la enfermedad autoinmunitaria que más se ha estudiado en relación con el cáncer. A pesar de su nombre, la artritis reumatoide no es solamente una enfermedad articular. Pueden ocurrir manifestaciones extraarticulares, como: nódulos, vasculitis, enfermedad pulmonar y afección de otros órganos y sistemas. El tratamiento de elección de la artritis reumatoide es con inmunosupresores; por tanto, parecería lógico sugerir que

**Cuadro 1.** Resultado de la biopsia, tratamiento recibido y seguimiento a 13 mujeres con artritis reumatoide con citología cérvico vaginal anormal

N.º de paciente	Edad	N.º de parejas	Enfermedades de trasmisión sexual	Edad de inicio de artritis reumatoide	Terapia de artritis reumatoide	Papanicolaou (edad)	Biopsia	Evolución del Papanicolaou	Biopsia
1	56	> 2	No	29	M/A/P	34	LEIAG		
2	44	1	No	32	M/A/P	40	LEIBG		
3	37	1	No	32	A/C/P	34	LEIBG	Pos	Neg
4	38	> 2	Condiloma	31	M/C/P	37	LEIBG	Pos	Neg
5	40	> 2	No	20	M/C/P	30	LEIAG	Neg	
6	39	> 2	No	37	C/P	38	LEIBG	Neg	
7	40	> 2	No	31	M/C/P	35	LEIBG	Pos	Neg
8	49	> 2	Herpes	37	C/A/P	48	LEIAG	Neg	
9	40	1	No	39	AINES	40	LEIBG	Pos	Pos
10	38	1	No	36	C/P	38	LEIBG	Pos	Neg
11	35	> 2	No	32	AINES, P	35	LEIBG		
12	36	> 2	No	30	AINES	32	NEG	Neg	
13	22	1	No	21	AINES	22	LEIAG		

C: cloroquina; A: azulfidina; AINES: antiinflamatorios no esteroides; LEIAG: lesión escamosa intraepitelial de alto grado; LEIBG: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.

el tratamiento –y no la enfermedad– es el responsable de la disminución de la respuesta inmunitaria.<sup>7,8</sup> Sin embargo, las sales de oro, la cloroquina y la sulfasalazina parecen no estar asociadas con neoplasia. La azatioprina utilizada en artritis reumatoide y el metotrexato tampoco parecen aumentar el riesgo de cáncer hematológico. Curiosamente, un estudio encontró que los corticoesteroides orales y los intraarticulares confieren protección.<sup>8</sup>

En una revisión completa Chakravarty y col.<sup>9</sup> no encontraron aumento significativo de riesgo de cáncer en artritis reumatoide. Sin embargo, un reciente metanálisis,<sup>10</sup> que incluyó 21 estudios observacionales, reveló riesgo pequeño pero significativo en la frecuencia de cáncer hematológico y pulmonar, y disminución en la ocurrencia de cáncer gastrointestinal.

En este estudio la inflamación reumatoide crónica asociada con la conducta sexual parece ser el factor de riesgo responsable de la citología cervical anormal. Nuestro estudio previo en mujeres con lupus y citología cervical anormal encontró que el lupus y la conducta sexual estuvieron estrechamente implicados y no los fármacos inmunosupresores. En el cuadro 3 se comparan pacientes con lupus y artritis reumatoide con la citología cervical anormal. Como se observa, no se encontraron diferencias significativas en las diversas variables estudiadas.

En artritis reumatoide solamente utilizamos metotrexato como fármaco de elección, asociado con cloroquina o sulfasalazina y dosis bajas prednisona y no tenemos pacientes en tratamiento con azatioprina o drogas alquilantes.

**Cuadro 2.** Características de las mujeres con artritis reumatoide vs controles

Variable	Artritis reumatoide n = 95	Controles n = 1,719	p	Razón de momios IC 95%
Edad, años (mediana)	40	37	NS	
Papanicolaou anormal (%)	13 (14)	120 (6.9)	0.01	2.9 (1.3-6.5)
Lesiones escamosas intraepiteliales, biopsia (%)	12 (92)-13	27 (22)-120	0.0000	38.7 (11.1-134)
Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (%)	8 (61)	11 (40)	0.37	
Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (%)	4 (38)	16 (25)	0.18	
Enfermedad de trasmisión sexual (%)	2 (15)/13	0/27	0.10	
Más de dos parejas sexuales (%)	8 (61)/13	15 (55)/27	0.81	

**Cuadro 3.** Citología cervical anormal en mujeres con artritis reumatoide y lupus

Variable	Lesiones escamosas intraepiteliales n = 62	Artritis reumatoide n = 95	p
Edad (años)	41	39	NS
Pap anormal, No.	14	13	0.21
Lesiones escamosas intraepiteliales, biopsia, No.	13	12	0.74
Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado, No.	8	8	0.56
Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado, No.	5	4	0.56
Enfermedad de trasmisión sexual, No.	2	2	NS
Dos o más parejas sexuales, No.	10	8	0.44

No se encontró diferencia significativa en el número de parejas sexuales entre pacientes y controles, pero sí la hubo entre las mujeres con artritis reumatoide. Además, 2 de las 13 mujeres con citología cervical anormal tenían antecedente de condiloma y herpes genital.

La relación entre artritis reumatoide y cáncer es compleja. Es difícil separar los efectos de la enfermedad y los de los fármacos inmunosupresores utilizados en el tratamiento.<sup>11</sup> Los inmunosupresores pueden reducir la inflamación y aumentar la replicación viral. Hasta el momento es imposible saber con certeza si la aparición de cáncer en artritis reumatoide se debe a la inflamación crónica o a los fármacos inmunosupresores. Otros factores de riesgo importantes son la conducta sexual y las enfermedades de trasmisión sexual.

## REFERENCIAS

1. Mandic A, Vujkov T. Human papillomavirus vaccine as a new way of preventing cervical cancer: a dream or the future? *Ann Oncol* 2004;15:197-200.
2. Dhar JP, Kmak D, Bhan R, et al. Abnormal cervicovaginal cytology in women with lupus: A retrospective cohort study. *Gynecol Oncol* 2001;82:4-6.
3. Tam LS, Chan AY, Chan PK, et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum* 2004;50:3619-3625.
4. Mercado U. Lesiones escamosas intraepiteliales en mujeres con lupus. *Ginecol Obstet Mex* (en prensa).
5. Flores Alvarado DE, Ortiz López R, Garza Elizondo MA y col. Infection por VPH en mujeres con artritis reumatoide. *Medicina Universitaria* 2008;10:205-211.
6. Rojo Contreras W, Montoya Fuentes H, Gamez Nava JI y col. Prevalencia y factores asociados con infección por virus del papiloma humano cervical en pacientes con artritis reumatoide. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76:9-17.
7. Weyand CM, Goronzy JJ, Kurtin PJ. Lymphoma in rheumatoid arthritis: an immune system set up for failure. *Arthritis Rheum* 2006;54:685-689.
8. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:692-701.
9. Chakravarty EF, Genovese MC. Associations between rheumatoid arthritis and malignancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;30:271-284.
10. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, et al. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R45-52.
11. Hudson M, Suissa S. Perspective on the risks of infection and malignancy with rheumatoid arthritis therapy. *Future Rheumatology* 2008;3:445-449.