

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE BAJA
CALIFORNIA (ISESALUD)

**DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI**



TITULO DE LA INVESTIGACIÓN:

“CITOLOGIA CERVICAL ANORMAL EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”

TRABAJO TERMINAL
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:
DR. MARCO ANTONIO MIRANDA VILLA

ASESOR: MC ULISES MERCADO

Mexicali, B. C.

Febrero 2010.

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE BAJA
CALIFORNIA (ISESALUD)

DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI



TITULO DE LA INVESTIGACIÓN:

“CITOLOGIA CERVICAL ANORMAL EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”

TRABAJO TERMINAL
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:
DR. MARCO ANTONIO MIRANDA VILLA

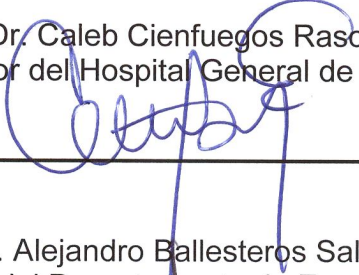
ASESOR: **MC ULISES MERCADO**

Mexicali, B. C.

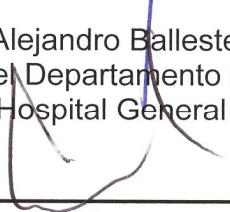
Febrero 2010.

FIRMAS

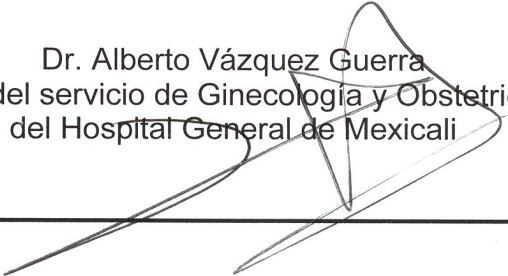
Dr. Caleb Cienfuegos Rascón
Director del Hospital General de Mexicali



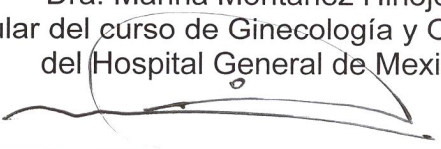
Dr. Alejandro Ballesteros Salazar
Jefe del Departamento de Enseñanza
del Hospital General de Mexicali



Dr. Alberto Vázquez Guerra
Jefe del servicio de Ginecología y Obstetricia
del Hospital General de Mexicali



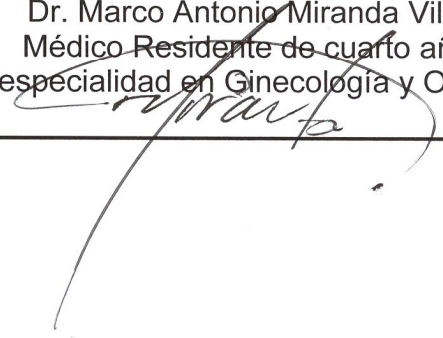
Dra. Marina Montañez Hinojosa
Titular del curso de Ginecología y Obstetricia
del Hospital General de Mexicali



MC. Ulises Mercado
Medico Reumatólogo, Hospital General Mexicali
Asesor del trabajo terminal



Dr. Marco Antonio Miranda Villa
Médico Residente de cuarto año
de la especialidad en Ginecología y Obstetricia



ÍNDICE

	Pág.
• CONTRAPORTADA	i
• HOJA DE FIRMAS	iii
• INDICE	v
• RESUMEN	vi
• INTRODUCCIÓN	1
• ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO	2
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
• JUSTIFICACIÓN	9
• HIPÓTESIS	10
• OBJETIVO GENERAL	11
• OBJETIVOS ESPECIFICOS	11
• MATERIAL Y METODOS	12
o Diseño	
o Población y muestra	
o Criterios de inclusión	
o Criterios de exclusión	
o Criterios de eliminación	
o Variables	
• Dependientes	
• Independientes	
o Análisis estadístico	
• Hipótesis de investigación	
• Aspectos éticos	
• RESULTADOS	15
• DISCUSION	17
• CONCLUSIONES	19
• BIBLIOGRAFÍA	20
• ANEXOS	23

CITOLOGIA CERVICAL ANORMAL EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

RESUMEN

Antecedentes: Informes sobre citología cervical anormal en mujeres con artritis reumatoide (AR) que evalúen la historia de tratamiento inmunosupresor y factores de riesgo, son escasos.

Objetivo: Revisar la frecuencia de resultados de citología cervical anormal en mujeres con AR, así como la relación entre AR y virus del papiloma humano (VPH), comparado con controles sanos.

Material y método: 95 mujeres con artritis reumatoide se compararon con 1719 controles del mismo hospital. Se obtuvieron los siguientes datos: edad, frecuencia de citología cervical anormal, frecuencia de lesiones escamosas intraepiteliales (de bajo y alto grado), enfermedades de transmisión sexual así como el número de compañeros sexuales. Además, en las mujeres con AR se investigó la edad de inicio de la artritis reumatoide, duración de la enfermedad, terapia farmacológica, tiempo transcurrido entre artritis y detección de citología cervical anormal, procedimientos realizados, número de parejas sexuales y enfermedades de transmisión sexual.

Estudio de cohorte y retrospectivo.

Resultados: 13 (14%) de 95 pacientes tuvieron citología cervical anormal, comparado con 120 (6.9%) de 1,719 de los controles ($p < 0.05$). 12 (92%) de las 13 pacientes tuvieron lesiones escamosas intraepiteliales por biopsia, comparado con 27(22%) de

120 controles. No hubo diferencia significativa en el número de parejas sexuales. Entre los pacientes con artritis reumatoide, la citología cervical anormal fue asociada con ≥ 2 compañeros sexuales y con enfermedades por transmisión sexual. No se encontró diferencia significativa en la exposición a fármacos inmunosupresores.

Conclusiones: La citología cervical anormal confirmada por histopatología es más común en mujeres con AR, que en las controles. El uso de fármacos inmunosupresores no estuvo asociado con citología cervical anormal. El riesgo aumenta por cambios en la conducta sexual entre las pacientes con AR.

INTRODUCCION

La 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 hay evidencia que intervienen factores genéticos, ambientales y hormonales. La mayoría de los pacientes requieren terapia crónica con antiinflamatorios no esteroideos y metotrexate como fármacos de primera elección, combinado con otros fármacos modificadores de la enfermedad. Además de las manifestaciones clínicas, estas mujeres pueden desarrollar lesiones escamosas intraepiteliales y neoplasias.

La infección por el virus de papiloma humano es la causa necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo de lesiones escamosas intraepiteliales y cáncer cérvico-uterino. Más del 95% de los casos de cáncer cérvico-uterino, 75-95% de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y 25-40% de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado se asocian con infección por virus del papiloma humano (1).

La mayoría de los estudios sobre aumento en la prevalencia e incidencia de citología cervical anormal se han efectuado en mujeres con lupus (2-4). Las causas se han atribuido a la enfermedad *per se*, la actividad de la enfermedad, el uso de inmunosupresores y a los factores de riesgo tradicionales.

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

La artritis reumatoide (AR), es una enfermedad sistémica que es caracterizada por respuestas inmune y celular anormales e inflamación crónica, de causa desconocida y que afecta predominantemente a mujeres en edad reproductiva ⁽⁵⁾. A partir de los años 80's, el metotrexate es el tratamiento de elección, además de los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) y los corticoesteroides en caso de artritis resistente ⁽⁶⁾. La dosis de metotrexate varía de 5.0 - 25mg semanal ⁽⁷⁾.

Cuatro líneas de investigación interrelacionadas buscan explicar la asociación entre AR y cáncer:

1). Inflamación crónica.

La relación entre inflamación y cáncer fue primero sugerida por Virchow en el siglo pasado, cuando el demostró el infiltrado inflamatorio en los tejidos neoplásicos ⁽⁸⁾. La etiología de la inflamación varía desde infecciosa a no infecciosa (irritantes químicos o físicos). Por ejemplo, el esófago de Barrett y cáncer de esófago; gastritis/ adenocarcinoma gástrico/ Maltoma (tejido linfoide asociado a mucosa) y H. pylori; las enfermedades inflamatorias intestinales y cáncer colorrectal; virus de Hepatitis C y B y cáncer de hígado; colecistitis crónica y cáncer en vesícula biliar; tiroiditis de Hashimoto y cáncer de tiroides; y finalmente cáncer anogenital y el virus de papiloma humano (VPH). En el caso del VPH, los genes virales codifican las oncoproteínas E6 y E7 los cuales contribuyen a la enfermedad ⁽⁹⁾. Los mecanismos que participan en los estímulos inflamatorios para causar cáncer (tales como células y mediadores químicos, citocinas, etc.) seguramente ocasionan daño del DNA de las células del huésped.

Sin embargo, el infiltrado inflamatorio en los tejidos tumorales también puede representar un “freno” a la diseminación de las células neoplásicas. Es más, los AINES son fármacos de primera línea en el tratamiento de la AR y tiene un efecto protector en el desarrollo de cáncer por inhibición de ciclo-oxigenasa, como se observa en la disminución de pólipos adenomatosos ⁽¹⁰⁾.

2). Alteraciones del sistema inmune por AR.

Por muchos años, se ha considerado que la AR es una enfermedad mediada por células T, aunque a últimas fechas las células B y la producción de autoanticuerpos son los actores principales del escenario ⁽⁵⁾. Las alteraciones del sistema inmune pueden facilitar la infección o re-infección del VPH. Solamente dos informes en México han investigado la relación entre AR y VPH. El primero se realizó en el Norte de la República ⁽¹¹⁾. Los investigadores incluyeron 77 mujeres con AR y 77 mujeres controles pareadas por edad. En el 48% de las mujeres con AR se detectó el ADN de los tipos 83 y 59 de VPH, comparado con el 22% de las mujeres sin AR en quienes se detectó el ADN de los tipos 59, 81 y 54. No se encontró relación con la evolución de la enfermedad ni con el tratamiento de la AR con inmunosupresores. El segundo estudio incluyó 61 pacientes con AR y 189 controles ⁽¹²⁾. 94% de las mujeres con AR y 83% de las controles ($p>0.05$) tuvieron ADN de los tipos de VPH de alto riesgo. Tampoco se encontró relación con la evolución de la enfermedad ni con el tratamiento de la AR con inmunosupresores. La conducta sexual fue el factor de mayor riesgo.

3) Tratamiento con inmunosupresores.

La mayoría de los pacientes con AR reciben tratamiento con inmunosupresores tales como metotrexate, leflunomida, sulfasalazina y corticoides. Aun cuando suprimen la

respuesta inmune, reducen la inflamación. Otros fármacos como azatioprina o ciclofosfamida no tienen cabida en el tratamiento actual de la AR. La ocurrencia de cáncer en pacientes con AR quienes reciben metotrexate es tema de controversia ⁽¹⁰⁾. No se observaron casos de neoplasias en pacientes con psoriasis bajo tratamiento con metotrexate y seguidos a largo plazo ⁽¹³⁾.

4) Factores de riesgo tradicionales.

Las pacientes que presentan enfermedades reumáticas y que están en manejo con fármacos inmunosupresores, se encuentran en el grupo de mujeres en edad reproductiva y en este grupo de edad, la exposición de factores de riesgo para contraer infecciones de transmisión sexual es muy amplia, y en especial la adquisición de infección por VPH. Las situaciones que ponen en riesgo a la paciente de contraer la infección son, pertenecer a un grupo socioeconómico bajo, tener múltiples parejas sexuales, ser fumadora y usuaria de métodos anticonceptivos e historia de enfermedades de transmisión sexual.

Las implicaciones en el reconocimiento de que, en ausencia de DNA del VPH, el cáncer cervical no se desarrolla, son de suma importancia ⁽¹⁴⁾. Esto nos obliga a pensar que las pacientes en alto riesgo son aquellas que pertenecen al grupo de portadoras persistentes del VPH y que en base a las características propias de la paciente y de los demás factores implicados se pueda presentar una alteración a nivel cervical que conduzca a la presentación de lesiones premalignas o cáncer.

En los 2 estudios realizados en México ^(11, 12), en las pacientes con AR, expuestas a factores de riesgo y que además se encontraban en tratamiento con fármacos inmunosupresores, no se encontró relación con la evolución de la enfermedad y el

manejo con estos fármacos, pero si fueron de mayor importancia los factores de riesgo tradicionales.

Por otro lado, es necesario en este tipo de pacientes, la vigilancia y búsqueda de alteraciones cervicales debido a la asociación con displasia y cáncer cervicouterino.

Como se sabe, la relación entre el VPH y las lesiones premalignas del cuello uterino se estableció desde 1976 al observar lesiones planas en la mucosa cervical con características morfológicas semejantes a los condilomas de genitales externos y evidenciando el VPH mediante inmunohistoquímica y microscopia electrónica⁽¹⁵⁾.

En nuestro país, como en otros lugares, las cepas 16 y 18 son las más frecuentemente encontradas, contando con un porcentaje de presentación del 30.3% y 8.2%, respectivamente y las cuales se consideran carcinogénicas, incluyendo además los tipos 31, 33, 45, 51, 52, 58 y 59⁽¹⁴⁾.

La infección por VPH lleva a alteraciones celulares cervicales que, si no son vigiladas y tratadas, pueden condicionar cáncer cervicouterino, siendo este, al momento, la primera causa de muerte en México por neoplasias malignas en mujeres, particularmente en el grupo de 25 a 64 años de edad⁽¹⁶⁾.

El medio por la cual se mantiene a las mujeres en vigilancia para detección de alteraciones cervicales, es la citología cervical, mejor conocida como frotis de Papanicolaou, el cual consiste en obtener células del epitelio cervical, mediante aditamentos especiales, como una espátula o un cepillo, para después colocarlos en una laminilla, fijarlos y después colorearlos para poder ser estudiadas bajo un microscopio y por personal entrenado. El Papanicolaou tiene una alta sensibilidad y especificidad (75% y 95% respectivamente), pero llega a tener un índice de falsos

negativos que varía de entre 5 y 50% ⁽¹⁷⁾. El objetivo principal de la vigilancia mediante frotis de Papanicolaou es la de poder identificar lesiones precursoras de cáncer.

En nuestro país, al contar con 2 citologías anuales consecutivas negativas para lesiones o cáncer, el control citológico se realiza cada tres años.

Sin embargo, si el reporte de la citología es de lesión o cáncer, el paso siguiente es el envío de la paciente a una clínica de Colposcopia, o de Displasias ⁽¹⁶⁾. Estas clínicas, las cuales operan en la Republica Mexicana desde 1995, tienen la finalidad de encontrar lesiones cervicales de mayor riesgo para el desarrollo de cáncer ⁽¹⁸⁾.

El estudio colposcópico ofrece la posibilidad de estudiar *in vivo* el comportamiento biológico del epitelio cervical y proporciona un complemento a la exploración ginecológica principalmente, es decir, la valoración precisa del cuello uterino en una paciente con citología anormal, donde se muestra la distinción entre las imágenes normales y las que caracterizan a las lesiones de bajo y alto grado ⁽¹⁹⁾, a través de un microscopio mono o binocular con una fuente luminosa integrada y lentes de objetivo convergente, montado en un sistema de apoyo. Proporciona amplificación e iluminación para la valoración colposcópica del tejido de interés ⁽²⁰⁾.

Por otro lado, las lesiones cervicales premalignas que son valoradas por la citología y/o por colposcopia, tienen una estrecha relación con el virus del Papiloma humano.

En la infección por VPH, el genoma de este se integra en el DNA cromosómico de la célula huésped, induciendo una disrupción del gen E2 viral (el cual regula la replicación de DNA viral y replicación de RNA viral). Debido a que E2 es un regulador de la transcripción de los genes E6 y E7 virales (responsables de la transformación celular), la perdida de E2 lleva a un aumento en la expresión de los genes de E6 y E7 y de las

proteínas inducidas por estos, lo cual altera la regulación del ciclo celular normal por interacción con p53, consiguiendo con esto, la prolongación del ciclo celular, la supresión de la apoptosis y la predisposición celular a transformación neoplásica ⁽⁹⁾.

Es sabido que en la artritis reumatoide existe una respuesta autoinmune y dentro de ella, existe un aumento en el tejido sinovial de células T CD4 ⁽⁵⁾. Por otro lado, en la infección por VPH, se ha observado que en neoplasias de bajo grado que revierten, existe un aumento en la expresión de CD4 encontrando el mayor índice de CD4/CD8, y que por el contrario, en neoplasias que progresan existe un aumento en la expresión de CD8, siendo esta también, la más predominante en cáncer invasor ⁽⁹⁾.

Como ya se menciona, en el manejo de la AR, el principal fármaco utilizado es el metotrexate, el cual es un antimetabolito, análogo estructural del ácido fólico, y el cual inhibe a la dihidrofolato reductasa y genera inmunosupresión ⁽¹⁰⁾. En pacientes que se encuentran bajo manejo médico de AR, que utilizan metotrexate y que presentan alteraciones citológicas relacionadas con infección por VPH, se podría facilitar la progresión de lesiones de bajo a alto grado por los mecanismos ya antes mencionados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Las pacientes con Artritis Reumatoide tienen mayor frecuencia de citología cervical anormal, que una población de mujeres normales que acuden al mismo hospital?

¿Qué papel juegan el tratamiento farmacológico y la conducta sexual en el desarrollo de displasia?

JUSTIFICACION

Las mujeres con Artritis Reumatoide cursan con inflamación crónica y manejo por inmunosupresores por largo tiempo. El tamizaje para cáncer cérvico-uterino es necesario para este grupo de población. Contamos con una gran población que acude a efectuarse el frotis de Pap cervical y una clínica de displasias y consulta de reumatología. Hasta Agosto de 2009 tenemos una base de datos con 214 pacientes con Artritis Reumatoide que se han seguido por más de 5 años.

HIPOTESIS

La frecuencia de resultados de citología cervical anormal en mujeres con Artritis Reumatoide es mayor, que en las mujeres sanas que acuden al mismo hospital.

OBJETIVO GENERAL

Revisar la frecuencia de resultados de citología cervical anormal en mujeres con Artritis Reumatoide, comparado con una población control.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Confirmar los resultados mediante biopsia de cuello uterino y estudio histopatológico.
- Comparar el tratamiento farmacológico entre mujeres con artritis reumatoide con y sin citología cervical anormal mediante la revisión de los expedientes clínicos.
- Revisar la conducta sexual mediante la revisión del expediente clínico.

MATERIAL Y METODO

Diseño del estudio:

Estudio de Cohorte retrospectivo.

Población y muestra:

Se estudiaron mujeres con Diagnostico de Artritis Reumatoide de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología vistas en la consulta externa de reumatología y seguidas hasta Agosto de 2009. A través del expediente clínico se investigaron la edad de inicio de la artritis reumatoide, duración de la enfermedad, terapia farmacológica, tiempo transcurrido entre artritis y detección de citología cervical anormal, procedimientos realizados, número de parejas sexuales y enfermedades de transmisión sexual y seguimiento, y se compararon con 1719 mujeres de la misma consulta sin diagnostico de Artritis Reumatoide de Enero 2004 a Diciembre de 2006.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con Diagnostico de Artritis Reumatoide de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología.
- Asistencia Regular a la Consulta Externa
- Mayores de 18 años de edad
- Menores de 60 años de edad
- Alteración en el resultado de Papanicolaou

Criterios de exclusión:

- Pacientes con más de 2 inasistencias a la consulta externa
- Pacientes menores de 18 años o mayores de 60 años
- Paciente con Lupus u otra enfermedad reumática asociada.

Criterios de eliminación:

- Ninguno

Instrumentos para la recolección de datos:

- Expedientes del archivo clínico del Hospital General de Mexicali

Variables:

Dependiente:

Citología Cervical Anormal

Independiente:

Inflamación crónica articular

Conducta sexual

Uso de inmunosupresores

Análisis estadístico:

Estadística descriptiva. Se utilizaron medias, medianas, porcentajes y razones de momios con intervalos de confianza de 95%.

Para datos nominales se usaron la prueba exacta de Fisher y la prueba de χ^2 . Una $p < 0.05$ se considero significativa.

Hipótesis de investigación:

La frecuencia de resultados de citología cervical anormal en mujeres con artritis reumatoide es igual, que en las mujeres sanas que acuden al mismo hospital.

Aspectos éticos:

Investigación sin riesgo.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 95 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología que asisten regularmente a la consulta externa de reumatología.

Datos de 1719 mujeres que acudieron al mismo hospital de Enero 2004 a Diciembre 2006 sirvieron de control.

La edad mediana de las 95 mujeres con artritis reumatoide fue de 40 años y de las controles fue de 37 años ($p > 0.05$). Hubo una diferencia significativa en los resultados de citología cervical anormal entre las pacientes y los controles (razón de momios 2.9, IC95% 3.3-6.5, $p < 0.05$). En 12/13 pacientes con artritis reumatoide, el examen histopatológico reveló lesiones escamosas intraepiteliales, comparado con 27/120 controles ($p < 0.05$). No se encontró diferencia significativa en el número de parejas sexuales ($p > 0.05$). Dos de las 13 pacientes habían recibido tratamiento para condilomas y herpes genital (Tabla 1).

La tabla 2 muestra las características de las 13 pacientes con artritis reumatoide y citología cervical anormal. La mediana del tiempo transcurrido entre artritis y la detección de la citología anormal fue de 5 años (límite 1-11). Solamente la paciente 1 tenía historia de histerectomía. A todas las pacientes, excepto una, el procedimiento efectuado fue conización. Sin embargo, cinco de las pacientes tuvieron recurrencia de la citología cervical anormal, pero solo en dos la biopsia demostró lesiones escamosas intraepiteliales. Las mujeres con artritis reumatoide y anomalías cervicales tuvieron mayor número de parejas sexuales y enfermedades por transmisión sexual ($p < 0.05$).

La tabla 3 muestra las características entre las mujeres con artritis reumatoide con y sin citología cervical anormal. No hubo diferencia significativa en la exposición a fármacos inmunosupresores, pero si la hubo en el número de parejas sexuales ($p<0.05$).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados demuestran que la elevada frecuencia de citología cervical anormal y las lesiones escamosas intraepiteliales confirmadas por examen histopatológico, es más común en las mujeres con artritis reumatoide, que en las controles. Los mecanismos responsables para esta asociación pueden estar relacionados con la enfermedad inflamatoria crónica y alteraciones del sistema inmune del padecimiento per se, la exposición a fármacos inmunosupresores y la concurrencia de factores de riesgo que incluye cambios en la conducta sexual.

La conexión inflamación crónica y cáncer se conoce desde 1863 cuando el patólogo Virchow describió infiltrado de leucocitos en los tejidos tumorales ^(21, 22). Algunos ejemplos comunes de cáncer como resultado de inflamación crónica incluyen enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer intestinal; el esófago de Barrett y el cáncer de esófago; la tiroiditis de Hashimoto y el linfoma de tiroides; *Helicobacter pylori*, gastritis y cáncer de estómago; hepatitis C y cáncer de hígado; y linfoma en artritis reumatoide. En el caso del virus de papiloma humano, los genes virales codifican las onco-proteínas E6 y E7, las cuales son necesarias para la proliferación de células de cáncer del cuello uterino. Las alteraciones en el sistema inmune pueden conducir a infección viral persistente (o reactivación) y progresión a lesiones premalignas.

El riesgo de cáncer ha llegado a ser una preocupación para el clínico que maneja artritis reumatoide. Sin embargo, es difícil distinguir la posible responsabilidad del tratamiento con inmunosupresores, de las alteraciones inmunológicas e inflamatorias de la artritis reumatoide. Es posible que el metotrexate a dosis bajas (<20 mg/semana) aumente el riesgo de infección o cáncer en artritis reumatoide, aunque no existe

evidencia concluyente. Dos estudios que incluyeron sujetos con coriocarcinoma y psoriasis y quienes recibieron metotrexate a largo plazo, no encontraron aumento en la frecuencia de neoplasias malignas ^(23, 24). Un examen de todos los estudios de cohorte publicados indica un riesgo de 9.7 veces de linfoma entre sujetos con artritis reumatoide después de recibir tratamiento con inmunosupresores, comparado con un riesgo de 2.5 veces en aquellos quienes no los recibieron ⁽²⁵⁾. Flores Alvarado y cols. ⁽¹¹⁾ no encontraron una relación entre infección por virus de papiloma humano y exposición a inmunosupresores.

Nosotros no encontramos una diferencia significativa entre los sujetos con artritis reumatoide quienes recibieron fármacos modificadores de enfermedad, que incluye metotrexate (6/13 vs 52/82, $p > 0.05$).

Dos de 13 pacientes con artritis tuvieron una historia de condilomas y herpes genital y ≥ 2 parejas sexuales. Otros factores de riesgo como tabaco, uso de anticonceptivos y paridad no se pudieron obtener del expediente en todos los casos.

Conclusiones:

Las mujeres con artritis reumatoide tienen alto riesgo de anormalidades de la citología cervical, que las controles sanas.

El uso de inmunosupresores puede aumentar la susceptibilidad a infecciones, pero no se relaciona con citología cervical anormal.

La conducta sexual es un riesgo agregado a la inflamación crónica de artritis reumatoide.

Se recomienda el tamizaje para cáncer cervical en sujetos con artritis reumatoide al menos cada seis meses.

BIBLIOGRAFIA:

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, Pishorodi L, Ager J, Sokol RJ. Abnormal cervicovaginal cytology in women with lupus: A retrospective cohort study. *Gynecol Oncol* 2001; 82:4-6
3. Tam LS, Chan AY, Chan PK, Chang AR, Li EK. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3619-25
4. Nath R, Mant C, Luxton J, Hughes G, Raju KS, Shepherd P y cols. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Care Res* 2007;57:619-625
5. Torres Lima Virginia, Torres Lima Ana María, Hernández Cuellar María Victoria, Amaro Relova Roberto. Inmunopatogenia de la Artritis Reumatoidea. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1998;14(5): 429-33.
6. S. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003; 423:356-361.
7. Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis. *Brit Med Jou* 332: 152-155.
8. M. Coussens L, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867.
9. Patel S, Chiplunkar S. Host immune responses to cervical cáncer. *Current opinion in Obstetrics and Gynecology* 2009; 21:54-59.
10. Betancur B, Arias X, Cárdenas JF, Villegas J, Ramírez LA, Uribe O, Vásquez G. Enfermedad autoinmune y neoplasias. *Rev CES Med* 2006; 20 (2):27-34

11. Flores ADE, Ortiz LR, Garza EMA, Rodríguez AJ y col. Infección por VPH en mujeres con artritis reumatoide. *Medicina Universitaria* 2008; 10(41):205-211.
12. 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.
13. Gomez AA. Psoriasis y cáncer. *Rev Colomb Cancerol* 2008; 12(3):151-156.
14. F X Bosch, A Lorincz, N Muñoz, C J L M Meijer, K V Shah. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244–265.
15. de la Torre Rendón FE. Lesión premaligna escamosa del cuello uterino, un enfoque actualizado. *Patología* 2008;46(4):332-342.
16. SSA. Norma Oficial Mexicana para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino; 2007
17. Rodríguez LO, Pichardo GR, Escamilla GG, Hernández VM. Estudio de la patología citológica del cérvix. *Perinatol Reprod Hum* 2009; 23: 12-17.
18. Novoa VA. Cáncer del cérvix uterino, revisión epidemiológica en Latinoamérica. *Rev IMSS* 2001; 2 (2):21-27.
19. Vargas HVM, Ruiz MJA. Terminología colposcópica actual. Aciertos y limitaciones. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73:653-660.
20. Apgar BS, Brotzman GL, Spitzar M. Colposcopia. Principios y práctica. Ed McGraw-Hill 2002; 123.
21. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2002; 357:539-545

22. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C y cols. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:692-701
23. Rustin GHS, Rustin F, Dent J y cols. No increase in second tumors after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumors. *New Engl J Med* 1983;308:473-76
24. Nyfors A, Jensen H. Frequency of malignant neoplasm in 248 long-term methotrexate-treated psoriatics. *Dermatologica* 1983; 167: 260-261
25. Kinien LJ. Malignancy in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 1992; 5 Suppl A: 363-71

ANEXOS:

Tabla 1. Características de las mujeres con AR vs la población general

Variable	AR N=95	Controles N=1719	P	Razón de Momios IC95%
Edad, años (mediana)	40	37	NS	
Pap anormal (%)	13 (14)	120 (6.9)	0.01	2.9 (1.3-6.5)
LEI, biopsia (%)	12 (92)/13	27 (22)/120	0.0000	38.7 (11.1-134)
-Bajo grado (%)	8 (61)	11 (40)	0.37	
-Alto grado (%)	4 (38)	16 (25)	0.18	
ETS (%)	2 (16)/13	0 (0)/27	0.10	
≥2 parejas sexuales (%)	7 (53)/13	15 (55)/27	0.81	

Tabla 2. Características de las 13 pacientes con artritis reumatoide y citología cervical anormal

No. Pac.	Edad	Inicio	Tx	Edad	Biopsia	No.	ETS	Evolución	Biopsia
		AR			Pap+	parejas		Pap+	
1	56	29	M/A/P	34	LEIAG	≥2		Neg	
2	44	32	M/A/P	40	LEIBG	1		Neg	
3	37	32	M/C/P	34	LEIBG	1		Pos	Pos
4	38	31	M/C/P	37	LEIBG	≥2	condiloma	Pos	Neg
5	40	20	M/C/P	30	LEIAG	≥2		Neg	
6	39	33	C/P	38	LEIBG	1		Neg	
7	40	31	M/C/P	35	LEIBG	≥2		Pos	Neg
8	49	37	C/A/P	48	LEIAG	≥2	H genital	Neg	
9	40	39	AINES	40	LEIBG	1		Pos	Pos
10	38	36	C/P	38	LEIBG	1		Pos	Neg
11	35	32	A/P	35	LEIBG	≥2			
12	36	26	P/A	35	NEG	≥2		Neg	
13	22	21	AINES	22	LEIAG	1			

ETS=enfermedad por transmisión sexual

C=cloroquina, A=azulfidina, P=prednisona; AINES=antiinflamatorios no esteroideos.

LEIAG=lesión escamosa intraepitelial de alto grado, LEIBG=lesión escamosa intraepitelial de bajo grado. ETS=enfermedad de transmisión sexual.

Tabla 3. Características entre mujeres con artritis reumatoide

Variable	AR con Pap+	AR sin Pap+	P	Razón de Momios IC95%
	N=13	N=82		
Edad, años (mediana), limite	39 (22-56)	41 (23-56)	0.94	
Duración Enf. (años, mediana) (limite)	7 (1-27)	4 (3-32)	0.1	
Metotrexate (%)	6 (46)	52 (63)	0.37	
Prednisona, 2.5-5.0 mg/d (%)	11 (84)	74 (90)	0.64	
Enfermedad por transmisión sexual (%)	2 (15)	0	0.01	
≥2 parejas sexuales	7 (53%)	13 (15%)	0.005	6.1 (1.7-21.4)

AR=artritis reumatoide

