



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Cribado del virus de papiloma humano: evaluación de grado de vigilancia en artritis reumatoide, artritis psoriásica y lupus eritematoso sistémico



Blanca Vidal Alejandre^a, Ernesto Tovar Sugrañes^b, Raquel López Poza^a, Mariano Andrés^b y María Paz Martínez-Vidal^{b,*}

^a Facultad de Medicina, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España

^b Sección de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de diciembre de 2019

Aceptado el 14 de mayo de 2020

On-line el 21 de julio de 2020

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Artritis psoriásica

Lupus eritematoso sistémico

Cribado

Displasia

Neoplasia de cérvix

R E S U M E N

Introducción y objetivos: La inmunosupresión es un factor de riesgo conocido para el cáncer de cérvix uterino. Las mujeres con enfermedades reumáticas están inmunosuprimidas por la enfermedad de base y los tratamientos recibidos. Uno de los principales factores de riesgo consiste en no acudir al programa de detección precoz del virus del papiloma humano. Los objetivos de este trabajo fueron evaluar la adherencia al programa de cribado de pacientes seguidas en consultas externas de reumatología, así como estudiar la prevalencia de lesiones cervicales y su asociación con distintos aspectos de la enfermedad y los tratamientos recibidos.

Material y métodos: Estudio retrospectivo en el que se revisaron las historias clínicas electrónicas de pacientes con seguimiento activo en un hospital terciario con artritis reumatoide, artritis psoriásica y lupus eritematoso sistémico.

Resultados: Se incluyó 307 pacientes. No se hallaron datos de asistencia al cribado en 42,4% (39,6% en artritis reumatoide, 43,8% en artritis psoriásica y 46% en lupus eritematoso sistémico). Entre las pacientes que asistieron al menos una vez (57,6%), la prevalencia de displasia de cérvix fue del 5,1%. No se encontró ningún caso de neoplasia. En el análisis de regresión logística simple no se encontró asociación entre las variables recogidas y la presencia de infección y displasia.

Conclusión: Es remarkable la ausencia de datos de asistencia al cribado de cáncer de cérvix en un porcentaje considerable de las pacientes con enfermedades reumáticas, lo cual dificulta el estudio del papel de la enfermedad y su tratamiento.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Human papilloma virus screening: evaluation of testing and surveillance in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus

A B S T R A C T

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Psoriatic arthritis

Systemic lupus erythematosus

Screening

Dysplasia

Cervical neoplasia

Background and objectives: Immunosuppression is a known risk factor for cervical cancer. Women with rheumatic conditions are immunosuppressed due to the disease and the treatments. One of the main risk factors for this neoplasm is the lack of adherence to early detection programmes for human papillomavirus. The objectives of this study were to evaluate the adherence to the screening programme of patients in the Rheumatology Clinic, as well as to evaluate the prevalence of cervical lesions and their association with the different disease characteristics and the treatments received.

Material and Methods: A descriptive retrospective study. The electronic medical history of patients actively being followed up in a tertiary hospital with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus were reviewed.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mpmavidal@yahoo.es (M.P. Martínez-Vidal).

Results: Finally, 307 patients were included. No data were found for screening programme attendance in up to 42.4% of the patients (39.6% in rheumatoid arthritis, 43.8% in psoriatic arthritis and 46% in systemic lupus erythematosus). Among the patients who attended the screening programme at least once (57.6%), the prevalence of cervical dysplasia was 5.1%. No cases of neoplasia were found. In the simple logistic regression analysis, there was no association between attending the screening programme and any variable. The study also showed no association between the variables collected and the presence of infection and dysplasia.

Conclusion: These results are influenced by the absence of screening data in a significant percentage of patients and by the low prevalence of dysplasia found in this series of patients with rheumatic diseases.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) es un elemento de gran relevancia en la aparición de lesiones precursoras y desarrollo de cáncer de cérvix¹. Existen más de 80 genotipos de VPH, de los cuales al menos 25 afectan al tracto genital femenino y, de acuerdo a su potencial oncogénico se clasifican en alto riesgo (genotipos 16,18,45,56) o bajo riesgo (6,11,40,42,43,44), siendo el VPH 16 y el VPH 18 los implicados en aproximadamente el 80% de los casos de cáncer^{1,2}. El factor más determinante para el desarrollo de cáncer de cérvix es la persistencia de la infección por VPH³. Existen observaciones clínicas que indican la importancia de un adecuado funcionamiento del sistema inmunitario para la eliminación de la infección por VPH. Diversas citocinas, como el factor de crecimiento de transformación- β , el factor de necrosis tumoral- α , la interleucina 1 y los interferones, parecen contribuir al control de las infecciones y enfermedades asociadas a VPH, y apoyan el papel significativo de los linfocitos T en el control de la infección por VPH⁴. Otros factores de riesgo asociados a este tipo de cáncer son el tabaco, un número elevado de parejas sexuales, bajo nivel socioeducativo, coinfecciones, inmunosupresión y, especialmente, no acudir a los programas de cribado mediante citología o pruebas de biología molecular^{3,5}.

El cribado mediante citología, test VPH (hibridación in situ, PCR y métodos de detección de ARN mensajero del virus) o la combinación de ambos (cotest VPH), permite el diagnóstico y tratamiento precoz de lesiones premalignas impidiendo la progresión a carcinoma invasor⁶. En los últimos años el cribado se ha realizado de manera oportunista mediante citología cada 3 o cada 5 años, según la comunidad autónoma, con una cobertura moderada⁷. Recientemente el Ministerio de Sanidad ha introducido modificaciones en los programas nacionales de cribado. Dicho programa entró en vigor en julio de 2019 y consiste en citología trienal en mujeres de 25 a 34 años y test de detección de VPH de alto riesgo (VPH-AR) en mujeres de 35 a 65 años. Si el test VPH-AR es negativo, se repetirá a los 5 años, mientras que si el VPH-AR es positivo, se realizará un despistaje con citología. En el caso de que la citología sea negativa, se repetirá test VPH-AR al año⁸.

Como se ha mencionado anteriormente, la inmunosupresión es un factor de riesgo conocido para desarrollar diversos tipos de cáncer asociados a virus, incluida la neoplasia de cérvix uterino, tal y como se ha comunicado en pacientes con enfermedad renal crónica, diálisis y trasplante^{9,10}. Considerando este posible aumento del riesgo de infección, lesiones precursoras y cáncer invasor, en las guías aparecen estrategias de cribado para pacientes inmunodeprimidos, recomendándose el cribado por citología anual de los 21 a los 30 años y cotest VPH trienal de los 30 a los 65 años⁷. Lo mismo podría ocurrir en pacientes con enfermedades reumatológicas y tratamientos inmunosupresores, quienes podrían presentar una menor tasa de eliminación del VPH y un aumento del riesgo de lesiones precursoras y malignas de cérvix¹¹. Los estudios realizados

en pacientes con enfermedades reumatológicas bajo tratamiento inmunosupresor muestran resultados contradictorios con respecto al riesgo relativo de padecer displasia, atipia y cáncer de cérvix, el cual podría depender de la enfermedad de base o los tratamientos utilizados^{12–14}. No existen recomendaciones específicas de cribado en pacientes con enfermedades reumáticas y tratamiento inmunosupresor.

El objetivo principal de este trabajo fue valorar si las pacientes con enfermedades reumáticas y tratamientos inmunosupresores seguidas en consultas externas de reumatología, cumplen con las recomendaciones de cribado de cáncer de cérvix para pacientes inmunodeprimidas. En segundo lugar, estudiar la prevalencia de lesiones de cérvix y su asociación con características de la enfermedad o los tratamientos inmunosupresores recibidos.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y analítico, en el que se revisó el historial clínico electrónico de todas las mujeres con AR, APS y LES, que son seguidas de forma regular en consultas externas de Reumatología del Departamento de Salud del Hospital General Universitario de Alicante. Los criterios de inclusión fueron edad igual o mayor a 18 años y seguimiento activo en las consultas externas de Reumatología. Los criterios de exclusión fueron: enfermedad inmunosupresora concomitante; haber recibido tratamiento inmunosupresor por una causa diferente a AR, LES o APS; antecedentes personales de otra neoplasia; histerectomía previa al diagnóstico de AR, LES o APS. El diagnóstico de LES fue asumido por criterios clínicos; el diagnóstico de APS por criterios CASPAR, y el diagnóstico de AR mediante criterios ACR/EULAR 2010.

Se recogieron las siguientes variables clínicas: edad, años de seguimiento y tipo de tratamiento. En AR y APS se recogió la duración con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y con fármacos biológicos; en LES la duración del tratamiento con glucocorticoides vía oral o intravenosa, inmunosupresores no biológicos, biológicos y combinación de ciclofosfamida y biológicos (no necesariamente simultáneos). Se registró el tiempo de exposición al fármaco con mayor potencial inmunosupresor: en AR y APS el tiempo de exposición a tratamiento biológico, y en LES el tiempo de exposición a cualquier inmunosupresor (de menor a mayor nivel de inmunosupresión: glucocorticoides vía oral o intravenosa e inmunosupresores no biológicos, fármacos biológicos y combinación de ciclofosfamida con fármacos biológicos). En APS se recogieron las variables de alteraciones estructurales, afectación axial y antecedentes personales de psoriasis. Por otro lado, en LES se revisó la presencia de afectación renal, enfermedad renal crónica y afectación inflamatoria del sistema nervioso central como indicadores de mayor estado de inmunosupresión.

En lo que a factores de riesgo asociados a patología cervical respecta, se recogieron datos sobre hábito tabáquico, pareja sexual estable y realización de cribado. Con respecto al método de cribado,

en el momento de la realización de este estudio el programa regional obligaba solo a realizar citología oportunista. Sin embargo se buscó activamente datos de biología molecular de VPH en cada paciente por si se hubiera realizado, registrando si el resultado era positivo para cualquiera de los genotipos de alto riesgo (genotipos 16,18,45,56). Se recogió el diagnóstico de displasia alguna vez (grado de la misma y tratamiento recibido en ese momento) y diagnóstico de cáncer de cérvix en alguna ocasión (junto al tratamiento inmunosupresor en ese momento).

Las variables demográficas, las relacionadas con la enfermedad de base y el tratamiento se extrajeron de la plataforma de historia clínica electrónica *Abucasis*. Los resultados de la citología/biología molecular se buscaron en los resultados de patología de cada paciente dentro de la plataforma electrónica *Orion* (ambas plataformas digitales son las que se utilizan en los sistemas sanitarios públicos de la Comunidad Valenciana).

Se realizó un análisis estadístico descriptivo en el que las variables cuantitativas se presentaron en forma de medias y desviaciones estándar y las cualitativas en forma de frecuencias y porcentajes. La variable cualitativa principal fue la frecuencia de realización del cribado de patología cervical, para la que se estimó su intervalo de confianza (IC) al 95%. En cada subgrupo de enfermedad se realizó un análisis secundario mediante regresión logística simple para estudiar si alguna de las variables secundarias recogidas se asociaba a una mayor adherencia a los programas de cribado o a presentar infección y/o displasia. El nivel de significación se estableció en $p < 0,05$. El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital General Universitario de Alicante con el número 2017-568.

Resultados

Finalmente, fueron incluidas 307 pacientes (144 del grupo AR, 89 del grupo APS y 74 del grupo LES). La edad media fue 50,7 años (SD 12,8), con un seguimiento medio de 9,8 años (SD 8,2), y una exposición media al fármaco con mayor potencial inmunosupresor de 5,5 años (SD 5,1). No fue posible encontrar datos sobre el hábito tabáquico en 160 de las historias revisadas (52,1%), mientras que 57 pacientes eran fumadoras (18,6%). Tampoco se encontraron datos para la variable «pareja estable» en ninguna de las 307 historias clínicas. En relación a la adherencia a las pruebas de cribado, se hallaron datos de cribado en 177 pacientes (57,7%), mientras que 130 mujeres (42,3%) no lo habían realizado nunca, 49 (15,9%) una vez y 128 (41,7%) en dos o más ocasiones. Además en 61 pacientes (19,9% del total) había datos de VPH, que fue positivo para genotipos de alto riesgo en 12 pacientes (19,7%).

En total, se hallaron lesiones de cérvix y/o resultado positivo en el test de VPH en 13 pacientes; todas habían recibido tratamiento inmunosupresor. Los factores de riesgo de este subgrupo se muestran en la [tabla 1](#). Todas las pacientes se habían sometido a las pruebas de cribado en dos o más ocasiones. De ellas, a 12 se les había realizado un test VPH que fue positivo. En la historia clínica del caso restante, no constaba realización ni positividad de test VPH, pero sí informes de citología alterada. Solo 9 pacientes (5,1% de las que se hicieron al menos un test; 2,9% del total de la muestra) desarrollaron algún tipo de displasia: 5 del grupo AR, 3 del grupo LES y 1 del grupo APS; en 6 casos fue de bajo grado y en 3 fue de alto grado. Ninguna paciente presentó neoplasia de cérvix ([tabla 1](#)).

En el análisis de regresión logística simple por tipo de enfermedad de base, no se encontró asociación de la asistencia al programa de cribado con ninguna variable. En el subgrupo de pacientes con APS, la presencia de infección y lesiones cervicales únicamente se asoció a la presencia de afectación cutánea, la cual se mostró como factor protector (OR 0,07 [IC 0,01-0,68]; $p=0,02$) ([tabla 2](#)). No se encontró asociación de la presencia de infección y/o displasia con ningún otro factor de riesgo ni otras características de la enfermedad en los subgrupos de AR y LES ([tablas 2-4](#)). Dados los

Tabla 1

Resultados positivos del screening (n=13). Los valores se expresan en valor absoluto y porcentaje, o como medias y desviación estándar

Edad	45,8 (SD 11,9)
Tabaco	
No fumadoras	7 (53,9%)
Fumadoras	3 (23,1%)
No encontrado	3 (23,1%)
Años de seguimiento	9,2 (SD 5,1)
Años con nivel de tratamiento con mayor potencial inmunosupresor	5,5 (SD 5,1)
Screening	13 (100%)
1 vez	0
2 o más veces	13 (100%)
Realización biología molecular VPH	12 (92,3%)
Resultado positivo	12 (92,3%)
Displasia	9 (69,2%)
CIN bajo grado (I-II)	6 (46,2%)
CIN alto grado (III-IV)	3 (23,1%)
Neoplasia de cérvix	0

CIN: neoplasia cervical intraepitelial; SD: desviación estándar; VPH: virus papiloma humano.

resultados del estudio, no fue preciso realizar un ajuste multivariante.

Discusión

Las enfermedades reumatológicas y sus tratamientos cursan con una afectación sistémica y un estado de inmunosupresión que se han asociado a una mayor incidencia de infecciones, neoplasias malignas y necesidad de trasplantes de órganos¹⁵. Entre las últimas recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas (2011), se encuentra el despistaje de neoplasias e infecciones antes y durante el tratamiento, sin incluir recomendaciones específicas sobre el cribado de infección, displasia y neoplasia por VPH¹⁶. En nuestra serie no se encontró información relativa al despistaje de lesiones de cérvix en el 42,3% de las pacientes revisadas durante sus años de seguimiento en la sanidad pública.

Estos datos de baja adherencia al cribado contrastan con los publicados en la última Encuesta Nacional de Salud (ENSE 2017), donde el 75,3% de las mujeres de ≥ 15 años se había hecho una citología vaginal alguna vez en la vida mientras que el 24,7% no se había realizado una citología vaginal nunca¹⁷. Hay potenciales explicaciones para esta ausencia de datos referentes a la realización del cribado en nuestras pacientes. En España, las recomendaciones de cribado comenzaron en 2006, estableciendo cada comunidad autónoma su propio programa. Por un lado, hay pacientes que se trasladan a nuestra provincia, que podrían haber sido evaluadas en otras comunidades, pero la disgregación de la historia clínica entre distintas comunidades no permite hacer un adecuado seguimiento de salud. Por otro lado, las pacientes podrían acudir a las consultas de ginecología en la medicina privada, por lo que careceríamos de esos datos no registrados en los programas electrónicos empleados en la sanidad pública. En lo referente al nivel socioeducativo, la adherencia a los programas de cribado varía dependiendo de factores como la ocupación de las mujeres y su nivel de estudios, siendo menor entre trabajadoras no cualificadas y en el grupo de mujeres con estudios básicos. En este sentido en nuestra comunidad no parece haber importantes diferencias respecto al grupo de edad de mujeres entre 25-65 años del resto del territorio nacional, observándose en nuestra región unos porcentajes del 39,4%, del 24,3% y del 36,3% de mujeres con estudios primarios, secundarios y educación superior, respectivamente, frente al 38,3%, 22,7% y 38,9% del conjunto nacional¹⁸. En cualquier caso es remarkable que los reumatólogos de nuestra área no hacemos una anamnesis dirigida respecto a los factores de riesgo de neoplasia de cérvix

Tabla 2
Estudio de asociación para artritis psoriásica (regresión logística simple)

	Asociación con la realización del cribado		Asociación con cribado positivo (displasia y/o infección)		Asociación con displasia de cérvix	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Edad	1,01 (0,98-1,04)	0,601	0,97 (0,90-1,06)	0,501	0,97 (0,90-1,06)	0,497
Tabaco	0,66 (0,12-3,50)	0,625	0,30 (0,01-6,38)	0,440	0,40 (0,20-8,07)	0,550
Años de seguimiento	0,97 (0,93-1,02)	0,239	1,01 (0,89-1,15)	0,841	1,02 (0,89-1,15)	0,825
Años con tratamiento	0,95 (0,86-1,05)	0,320	1,20 (0,92-1,57)	0,173	1,18 (0,92-1,53)	0,199
<i>Tipo de tratamiento</i>						
1	3,43 (0,56-21,18)	0,185	-	-	-	-
2	2,80 (0,63-21,73)	0,325	-	-	-	-
3	2,13 (0,34-13,24)	0,419	-	-	-	-
Afectación axial	1,03 (0,42-2,55)	0,949	1,87 (0,24-14,61)	0,552	2,07 (0,27-16,13)	0,489
Antecedentes personales de psoriasis	1,03 (0,26-4,12)	0,968	0,05 (0,00-0,55)	0,014	0,07 (0,01-0,68)	0,022
Alteraciones estructurales	0,54 (0,23-1,30)	0,169	3,14 (0,30-32,65)	0,338	3,27 (0,32-33,84)	0,320

Niveles de tratamiento: 1 FAME, 2 biológico y 3 alguna vez FAME + biológico.

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; P: p valor. **En negrita:** valores con significación estadística.**Tabla 3**
Estudio de asociación para artritis reumatoide (regresión logística simple)

	Asociación con la realización del cribado		Asociación con cribado positivo (displasia y/o infección)		Asociación con displasia de cérvix	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	P
Edad	1,27 (0,99-1,05)	0,091	1,01 (0,97-1,05)	0,675	0,96 (0,89-1,04)	0,349
Tabaco	0,99 (0,40-2,44)	0,983	0,64 (0,24-1,72)	0,375	0,88 (0,14-5,60)	0,900
Años de seguimiento	1,03 (0,96-1,11)	0,348	1,03 (0,95-1,12)	0,456	0,99 (0,82-1,21)	0,988
Años con tratamiento	1,02 (0,94-1,11)	0,593	1,03 (0,94-1,13)	0,471	1,01 (0,82-1,25)	0,866
Tipo de tratamiento	0,57 (0,27-1,18)	0,132	0,92 (0,38-2,21)	0,849	0,535 (0,05-4,9)	0,581

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; P: p valor.

Tabla 4
Estudio de asociación para lupus eritematoso sistémico (regresión logística simple)

	Asociación con la realización del cribado		Asociación con cribado positivo (displasia y/o infección)		Asociación con displasia de cérvix	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Edad	1,04 (0,10-1,08)	0,086	0,91 (0,80-1,03)	0,119	0,89 (0,76-1,04)	0,130
Tabaco	4,80 (0,98-23,54)	0,053	0,60 (0,04-9,16)	0,713	-	-
Años de seguimiento	1,01 (0,96-1,05)	0,851	0,95 (0,83-1,08)	0,438	0,94 (0,81-1,10)	0,470
Años con tratamiento	0,98 (0,93-1,03)	0,465	0,99 (0,88-1,12)	0,855	-	-
<i>Tipo de tratamiento</i>						
1	1,67 (0,33-8,32)	0,534	-	-	-	-
2	2,67 (0,42-16,83)	0,297	-	-	-	-
3	0,53 (0,06-4,91)	0,579	-	-	-	-
Afectación renal	1,04 (0,41-2,60)	0,939	1,25 (0,16-9,88)	0,832	2,63 (0,22-31,57)	0,447
Enfermedad renal crónica	3,67 (0,39-34,50)	0,256	-	-	-	-
Afectación inflamatoria SNC	1,23 (0,35-4,30)	0,745	1,67 (0,15-18,87)	0,680	2,58 (0,20-33,24)	0,467

Niveles de tratamiento: 1 glucocorticoides vía oral o intravenosa e inmunosupresores no biológicos, 2 biológicos y 3 ciclofosfamida + biológicos (no necesariamente a la vez). IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; P: p valor; SNC: sistema nervioso central.

en un porcentaje considerable de nuestras pacientes. Sin embargo, se trata de un estudio retrospectivo mediante revisión de historias clínicas electrónicas, y algunas de las pacientes eran seguidas en consultas externas de Reumatología años antes del desarrollo de las plataformas electrónicas como *Orion* o *Abucasis*. Esto supone posibles pérdidas de informes de citología, test VPH o tratamiento de lesiones precursoras y carcinoma invasor en algunas de ellas, pudiendo subestimar la adherencia a las pruebas de cribado por parte de nuestras pacientes.

En España se ha comunicado una incidencia de neoplasia de cérvix de 10,2/100.000 pacientes año¹⁹. En lo que respecta a la prevalencia de infección, displasia y neoplasia de cérvix en nuestras pacientes, al tratarse de un estudio retrospectivo no puede compararse la incidencia con la de las mujeres sexualmente activas de la población general. La prevalencia de displasia fue mayor en el grupo de pacientes con LES, seguida del grupo de AR y el grupo de APS. No se encontró ningún caso de neoplasia de cérvix. Hemos

encontrado pocos trabajos que analicen específicamente el riesgo de lesiones de cérvix en distintos tipos de enfermedades reumatológicas, con resultados dispares. Un estudio de cohortes de un registro nacional sueco mostró que las pacientes con AR tenían, frente a población general, un mayor riesgo de desarrollar displasia cervical, independientemente del tratamiento utilizado. Sin embargo, la incidencia de neoplasia intraepitelial cervical de grado I-II y cáncer cervical invasivo aumentó en las pacientes que usaron terapia anti-TNF en comparación con aquellas diagnosticadas de AR sin tratamiento biológico¹². En un metaanálisis que incluyó estudios observacionales publicados entre 2008 y 2014, no se observó un aumento del riesgo relativo de cáncer de cérvix en pacientes con AR en comparación con la población general¹³. Otros estudios realizados en pacientes con AR, miositis, polimiositis, esclerosis sistémica y LES, únicamente mostraron un aumento del riesgo de cáncer en pacientes con LES¹⁴. No se han encontrado estudios realizados en pacientes con APS.

La baja prevalencia de infección por VPH, displasia y neoplasia obtenida en nuestro trabajo podría estar influenciada por la baja adherencia al cribado, la posible pérdida de informes de citología y biología molecular realizados en la medicina privada, y las pérdidas de información no incluida en la historia clínica informatizada. Además, el tamaño muestral de nuestra serie fue inferior al empleado en otros estudios publicados, siendo la mayoría de ellos multicéntricos o poblacionales^{12–14}. Cabe destacar que en este estudio fueron excluidas las pacientes con antecedente de neoplasia y receptoras de tratamientos inmunosupresores por otras causas diferentes a AR, APS y LES, por lo que en alguno de estos casos podríamos estar subestimando el papel de la asociación de dichas enfermedades con la aparición de infección, lesiones precursoras y neoplasias de cérvix.

El estudio tampoco evidenció asociación entre una mayor prevalencia de infección y/o displasia, y factores de riesgo (edad, tabaco, presencia o ausencia de pareja estable, años con el tipo de tratamiento asociado a un mayor grado de inmunosupresión o ciertas características de la enfermedad), a excepción de los antecedentes personales de psoriasis en pacientes con APS, en los que se observó asociación con una menor prevalencia de infección y/o displasia. Sin embargo debe recordarse que no se pudo recoger información referente a los factores de riesgo de infección de VPH en un porcentaje considerable de los casos. No se pudo obtener datos sobre la presencia o ausencia de pareja estable en ninguno de los casos. En cuanto al hábito tabáquico, no se encontró el dato en más de la mitad de las historias registradas. Además, tampoco se obtuvieron datos sobre otros posibles factores que pueden influir en la adherencia a los programas de cribado, como el nivel socioeconómico de estas pacientes. En el subgrupo de pacientes con APS no podemos explicar la asociación de infección por VPH y/o displasia con los antecedentes de psoriasis, ni hemos encontrado literatura que describa dicha asociación. Por otro lado, la baja frecuencia de infección y/o displasia en este grupo y la ausencia de diferencias en el tratamiento en estas pacientes, apuntan a que dicho resultado podría deberse al azar.

En ninguna de las enfermedades se pudo valorar la asociación entre los distintos niveles de tratamiento inmunosupresor y la adherencia al cribado, infección o la presencia de lesiones cervicales, ya que todas las mujeres llevaban tratamiento para su enfermedad. Se podría haber considerado reagrupar los distintos tipos de tratamiento, lo que tendría sentido desde el punto de vista estadístico, pero se consideró que no era útil en este estudio, ya que no presentan el mismo nivel de inmunosupresión.

Las limitaciones mencionadas anteriormente plantean la necesidad de realizar nuevos estudios prospectivos que incluyan un mayor número de pacientes. Además, la dificultad para poder encontrar información en las historias clínicas electrónicas sobre algunos de los factores de riesgo para neoplasia de cérvix, que son comunes para el desarrollo de otros procesos malignos, debe servir para reflexionar sobre ciertos aspectos de la práctica clínica diaria en las consultas de cualquier especialidad. A pesar de la ausencia de recomendaciones específicas para la detección precoz del VPH dirigidas a mujeres con enfermedades reumatológicas en las nuevas propuestas de cribado poblacional en España y en los consensos de gestión de biológicos, es labor de todos los profesionales sanitarios conocer las recomendaciones del cribado en la población general y pacientes inmunodeprimidas para favorecer que se realice con la frecuencia adecuada.

En resumen, la anamnesis de factores de riesgo de displasia de cérvix es deficiente en las historias clínicas de las pacientes de nuestra área con AR, APS y LES en tratamiento con fármacos inmunosupresores. Según los datos de la historia clínica electrónica, estas pacientes no siguen de forma adecuada las recomendaciones generales ni específicas para las pruebas de cribado de cáncer de cérvix. Pese a ello, la frecuencia de lesiones precursoras y

neoplasia de cérvix en las pacientes de las que se disponen datos, no parece ser mayor que en la población general. No se ha podido establecer ninguna asociación del tipo de enfermedad y el tratamiento recibido con el riesgo de desarrollar estas lesiones.

Autoría/colaboradores

Todos los autores han participado igualmente en la realización de este estudio y la redacción del artículo:

Blanca Vidal Alejandre, Ernesto Tovar Sagrañes y Raquel López Poza: adquisición de datos, análisis de datos y borrador del artículo.

Mariano Andrés: revisión crítica del contenido intelectual y aprobación definitiva de la versión que se presenta.

M. Paz Martínez-Vidal: concepción y el diseño del estudio, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Domínguez S, Trujillo T, Aguilar K, Hernández M. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2018;44:1–13.
- Grillo Ardilla C, Martínez Velásquez M, Morales López B. Virus del papiloma humano: aspectos moleculares y cáncer de cérvix. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2016;4:310–5.
- Alaniz A, Flores J, Salazar C. Factores de riesgo para el desarrollo de la displasia leve cervical. *Rev Fac Med UNAM.* 2009;52:69–72.
- Bonnez W, Reichmann R, Papilomavirus. En: Mandell G, Bennet J, Dolin R. *Enfermedades infecciosas: principios y práctica.* Sexta edición. Madrid: Elsevier; 2006. p. 1841–56.
- Azerkan F, Sandin S, Tillgren P, Faxelid E, Zendehehl K. Cervical screening participation and risk among Swedish-born and immigrant women in Sweden. *Int J Cancer.* 2012;130:937–47.
- Díaz Sanchis M, de San José Llongueras S. Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Madrid: Ministerio de Sanidad. Servicios Sociales e Igualdad; 2016.
- Documento de consenso sobre el programa de cribado de cáncer de cérvix en el SNS. Grupo de trabajo sobre cribado de cáncer de cérvix en el SNS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, abril 2016.
- Estado de la evidencia y recomendaciones sobre actividades de cribado en el SNS. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública, Abril 2019. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social.
- Vajdic C, McDonald S, McCredie M, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA.* 2006;296:31–2823.
- Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B, Baecklund E, Brattström C, Wilczek H, et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008—a Swedish population-based study. *Int J Cancer.* 2013;132:1429–38.
- Heinlen L, Chakravarty E. Reproductive health screening in women with autoimmune diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43:161–71.
- Wadström H, Frisell T, Sparén P, Askling J, Do RA. or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1272–8.
- Simon T, Thompson A, Gandhi K, Hochberg M, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:212–22.
- Chang SH, Park JK, Lee UJ, Yang JA, Lee EY, Song YW, et al. Comparison of cancer incidence among patients with rheumatic disease: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:428–33.
- Galindo M, Molina R, Álvarez J. Lupus eritematoso sistémico (I) Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Historia natural. Pruebas diagnósticas. Diagnóstico diferencial. *Medicine.* 2017;12:1429–39.
- Gómez J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.* 2011;7:284–98.
- Informe Detección precoz de cáncer ENSE 2017. SG Información Sanitaria Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
- «Las cifras de la educación en España. Estadísticas e indicadores. Estadística 2019», elaborado por la Secretaría General Técnica. Centro de Publicaciones. Ministerio de Educación y Formación Profesional. ISBN: 978-84-369-5910-9.
- Las cifras del cáncer en España 2017. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: www.seom.org > Las.cifras.del.cancer.en.Esp.2017. Fecha de consulta: 07/12/2019.