




Artículo Original

HPV en pacientes con lupus eritematoso sistémico y su asociación con factores de riesgo

HPV in patients with systemic lupus erythematosus and their association with risk factors

Susan Riquelme Granada¹ , Lourdes Román Ruiz Díaz¹ , María Eugenia Acosta Hetter¹ ,
Isabel Acosta Colmán¹ , Gloria Colmán Ocampos¹ , Margarita Duarte Mussi¹ ,
Cynthia Gisela Holt Martínez¹ , Marcia Melo Martins¹ 

¹Universidad Nacional de Asunción. Facultad de Ciencias Médicas. Hospital de Clínicas. Departamento de Reumatología. San Lorenzo, Paraguay.

RESUMEN

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una afección crónica que puede afectar a mujeres jóvenes, la terapia inmunosupresora frecuentemente administrada puede disminuir la respuesta inmune del huésped y una infección por el virus del papiloma humano (VPH) en ellas se asocia con más riesgos que en la población general, debido a que la infección se vuelve persistente y es menos probable que las lesiones cervicales desaparezcan espontáneamente. **Objetivo:** Identificar los diferentes serotipos de VPH en las pacientes con LES atendidas en el departamento de reumatología del hospital de Clínicas y determinar las características clínicas y epidemiológicas como factor de riesgo para las lesiones precursoras. **Metodología:** Estudio prospectivo, observacional y de corte transversal. Fueron incluidas pacientes mujeres, con diagnóstico de LES, que realicen seguimiento en el departamento de reumatología del hospital de Clínicas, a quienes se les realizó una prueba de PCR para serotipificación de VPH de enero a junio del año 2017. **Resultados:** Se estudiaron 51 pacientes con LES (edad media, 30,49 ± 9,95 años), donde la frecuencia de infección por VPH fue del 80,4 %; serotipos de alto riesgo se identificaron en el 87,8% de los casos, siendo el VPH 18 el más frecuente (29,23%). Se observó una coinfección de serotipos de alto riesgo y bajo riesgo en un 41,46%.

Requirieron biopsia cervical el 31,3%, donde se informó lesión escamosa intraepitelial de bajo grado en el 68,7% y de alto grado 18,7%. Existieron diferencias estadísticamente significativas entre la atipia celular en la biopsia y el hábito tabáquico ($p=0,03$), así como con la promiscuidad ($P=0,075$). Se observó una asociación entre la utilización de altas dosis de metilprednisolona y la presencia de VPH, tanto de bajo riesgo ($p=0,025$) como de alto riesgo ($p=0,038$). **Conclusión:** Las mujeres con LES tienen una alta frecuencia de infección cervical por VPH, donde su mayoría fueron de serotipos de alto riesgo. Existe una importante coinfección de serotipos de alto riesgo y bajo riesgo de VPH. El tabaquismo y las altas dosis de metil prednisolona están asociados a mayor incidencia de infección persistente por VPH.

Palabras Claves: Lupus eritematoso sistémico, virus del papiloma humano, serotipificación, coinfección

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic condition that can affect young women. The frequently administered immunosuppressive therapy can diminish the host's immune response, and an infection with human papillomavirus (HPV) in these women is associated with higher risks than in the general population, as the infection becomes persistent and cervical lesions are less likely to spontaneously disappear. **Objective:** to identify the

Autor correspondiente:

Dra. Marcia Melo Martins

Correo electrónico: mmmarciamelom@gmail.com



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

different serotypes of HPV in patients with SLE treated at the rheumatology department of the hospital de clínicas and determine the clinical and epidemiological characteristics as risk factors for precursor lesions. **Methodology:** prospective, observational, and cross-sectional study. Female patients diagnosed with sle, who were under follow-up at the rheumatology department of the hospital de clínicas, were included. PCR testing for HPV serotyping was performed from January to June 2017. **Results:** fifty-one patients with SLE were studied (mean age, $30,49 \pm 9,95$ years), with an HPV infection frequency of 80,4%. High-risk serotypes were identified in 87,8% of the cases, with HPV 18 being the most frequent (29,23%). Co-infection of high-risk and low-risk serotypes was observed in 41,46% of the cases. Cervical biopsies were required in 31,3% of the patients, with 68,7% showing low-grade squamous intraepithelial lesions and 18,7% showing high-grade lesions. Statistically significant differences were found between cellular atypia in the biopsy and smoking habit ($p=0,03$), as well as with promiscuity ($p=0,075$). An association was observed between the use of high doses of methylprednisolone and the presence of HPV, both low-risk ($p=0,025$) and high-risk ($p=0,038$). **Conclusión:** women with SLE have a high frequency of cervical HPV infection, with the majority being high-risk serotypes. There is significant co-infection of high-risk and low-risk HPV serotypes. Smoking and high doses of methylprednisolone are associated with a higher incidence of persistent HPV infection.

Keywords: systemic lupus erythematosus, human papillomavirus, serotyping, co-infection.

INTRODUCCIÓN

La infección genital por el virus del papiloma humano (VPH) es una de las más comunes infecciones de transmisión sexual en todo el mundo; ésta infección es a menudo asintomática o transitoria, sin embargo en algunas personas, especialmente aquellos con alteraciones de la inmunidad, la infección por VPH puede persistir y causar verrugas genitales, anomalías en frotis cervicales, neoplasia intraepitelial cervical y el cáncer de cuello uterino.⁽¹⁾

El lupus eritematoso sistémico (LES), en su mayor parte afecta a las mujeres en edad fértil. Los

pacientes con LES presentan inmunodepresión debido a las alteraciones inmunológicas intrínsecas y tratamiento inmunosupresor. Varios estudios epidemiológicos y de laboratorio han demostrado que la infección persistente por el VPH, está fuertemente asociada con el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma del cuello uterino.⁽²⁾

El cáncer de cuello uterino es uno de los problemas más importantes de toda latino-américa y el Paraguay, en cuanto a salud pública se refiere en nuestro país, en el año 2020, el cáncer de cuello uterino ocupó el segundo lugar en incidencia, luego del cáncer de mama con 1175 casos, aproximadamente 3 casos por día, y el primero en mortalidad, con 648 muertes, es decir, 2 por día. Existen evidencias epidemiológicas, moleculares y clínicas de que el cáncer cervical está causado por el VPH. Cerca de 40 subtipos de VPH afectan el tracto genital, aunque sólo algunos tienen una alta asociación con el cáncer cervical.⁽³⁾

En las pacientes con enfermedades autoinmunes, como lo es el LES; se ha hallado un aumento en el riesgo de infección persistente por VPH comparada con mujeres sanas. Específicamente, uno de los factores de riesgo que favorecen la infección por el VPH se debe al tratamiento con esteroides e inmunosupresores de estas pacientes. Debido a la falta de datos a nivel nacional de infección cervical por HPV en pacientes con LES, consideramos importante conocer que genotipos de HPV están presentes en nuestras pacientes que forman parte del cohorte Lupus Paraguay.⁽⁴⁾

OBJETIVOS

1. Identificar los diferentes serotipos de VPH en las pacientes con LES atendidas en el departamento de reumatología del hospital de Clínicas que forman parte de la cohorte Lupus Paraguay.
2. Determinar las características clínicas y epidemiológicas como factor de riesgo para las lesiones precursoras.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, observacional, descriptivo con componente analítico y de corte transversal.

Fueron incluidas 51 pacientes de sexo femenino, mayores de 18 años, en edad reproductiva, que habían iniciado vida sexual, con diagnóstico de LES y que realicen seguimiento en el departamento de reumatología del hospital de Clínicas, de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad Nacional de Asunción, en el periodo comprendido entre el 01 de enero al 30 de junio del 2017. Fueron evaluadas variables clínicas (i.e. tiempo de evolución de la enfermedad), epidemiológicas (i.e. escolaridad, presencia del hábito tabáquico, procedencia) y ginecológicas (i.e. edad de inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, presencia de promiscuidad (es cuando una persona mantiene relaciones sexuales con más de dos personas en un periodo inferior a 6 meses.) número de gestación, extendido citológico de la muestra del cérvix y biopsia del mismo, serotipos de VPH). Para la identificación de serotipos se utilizó técnicas de biología molecular como la PCR siguiendo las instrucciones específicas del fabricante del Kit utilizado y las secuencias publicadas a partir del análisis de las secuencias incluidas en GeneBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy>). La muestra fue no probabilística, en la cual se incluyeron todos los casos por conveniencia. Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes, las cuantitativas como medias y desviación estándar en tanto que el análisis de asociación de las variables fueron realizados con el programa IBM-SPSS Statistics versión 23, utilizando Chi 2 en la asociación de variables cualitativas y T de Student para la asociación entre variables cualitativas dicotómicas y cuantitativa. Se respetaron los principios de Bioética: la información obtenida fue analizada de forma confidencial y no se requirió consentimiento informado puesto que los datos fueron extraídos de las fichas clínicas.

RESULTADOS

Fueron incluidas 51 pacientes del sexo femenino con diagnóstico de LES cuyo valor de la media de la edad era de $30,49 \pm 9,95$ años. El 86,3% de las pacientes provenía de Gran Asunción e interior del país y sólo el 13,7% de la capital. En cuanto al nivel educativo el 29,4% concluyó la secundaria y el 13,7% de las pacientes pudo concluir la educación universitaria. Con respecto a los años de inicio de la vida sexual encontramos una edad media de $18,01 \pm 2,7$ años, donde el 7,8% fue promiscua según los criterios de la OMS; el 64,7% presentó al menos una gestación. El tabaquismo en las pacientes fue de 3,9%. Las demás caracte-

rísticas se observan en la tabla 1. Con relación a la ingesta de los diferentes medicamentos, todas recibían al menos un tratamiento inmunosupresor, el 37,3% se encontraba recibiendo micofenolato mofetilo, el 43,1% azatioprina, el 9,8% metotrexate. El 98% recibía hidrocicloroquina; entre tanto el, 68% recibía corticoesteroides de los cuales el 42% recibía metilprednisolona. La frecuencia de VPH detectada por PCR fue del 80,4%, donde en el 87,8% de los casos fueron identificados serotipos de alto riesgo (AR), siendo el VPH 18 el más frecuente en el 29,23%, seguidos de los serotipos 35 y 73 con el 14,63% y con el 12,2 % los serotipos 31, 45 y 51, siendo el VPH 16 un 7,3 % tal como se observa en el gráfico 1. En relación con la frecuencia de serotipos de bajo riesgo (BR), se encontró que el VPH 42 y HPV 62/81 se presentó en el 14,63% de los casos, seguido del serotipo 72 en el 12,2% tal como se observa en el gráfico 2. Cabe señalar que se observaron en 17 pacientes una coinfección de serotipos de AR y BR que corresponde al 41,46% de los casos, donde estaban involucrados más frecuente los serotipos 18 (AR) y 42 (BR) en un 14,63% respectivamente. Requirieron biopsia cervical 16 pacientes que corresponde al 31,3% de las pacientes, de las cuales se informó lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (L-SIL) en 11 de las pacientes que corresponde al 68,7% y lesión escamosa intraepitelial de alto grado (H-SIL) en 3 pacientes que corresponde el 18,7%.

En el análisis de asociación de las variables se observó que existe una asociación con significancia estadística entre el hábito tabáquico y la presencia de atipias celulares en la biopsia ($p=0,03$), además de una tendencia a la significancia estadística entre la presencia de atipias celulares en la biopsia y la promiscuidad ($P=0,075$).

En cuanto a la medicación se observó una asociación entre la utilización de altas dosis de corticoesteroides específicamente la metilprednisolona y la mayor incidencia de infección persistente de VPH, tanto de bajo riesgo ($p=0,025$) como de alto riesgo ($p=0,038$). No se encontraron otras asociaciones significativas entre la presencia VPH y las demás variables analizadas.

Tabla 1. Características epidemiológicas de las pacientes con LES. N: 51

Edad, en años (media, DE)	30,49 ±9,95
Edad al diagnóstico de LES, en años (media, DE)	25,64 ± 10,29
Evolución de la enfermedad, en meses (media, DE)	56,88 ± 57,02
Menarca, en años (media, DE)	13,19 ± 1,75
Inicio de vida sexual, en años (media, DE)	18,01 ± 2,7
Nº de parejas sexuales desde el inicio de la vida sexual	2,92 ± 2,46
Promiscuidad, según criterio de la OMS (en %)	7,8
Utilización del preservativo (en %)	27,5

Gráfico 1. Serotipos de HPV de alto riesgo identificados en las pacientes con LES. N:36

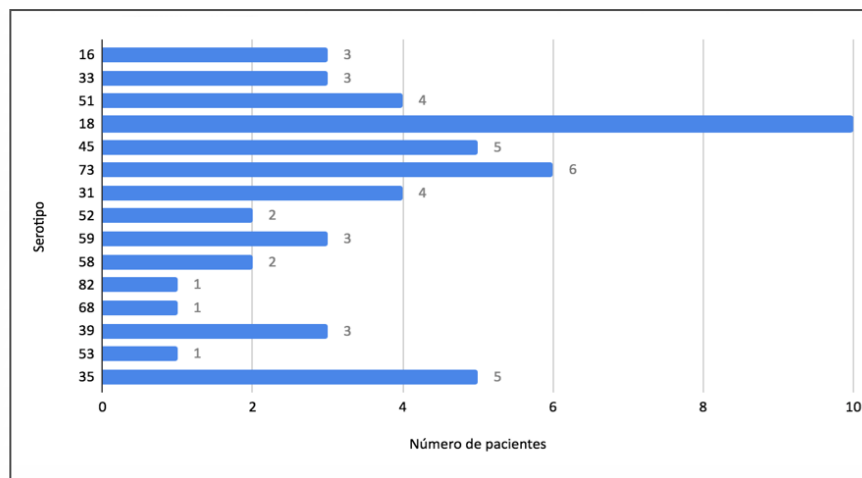
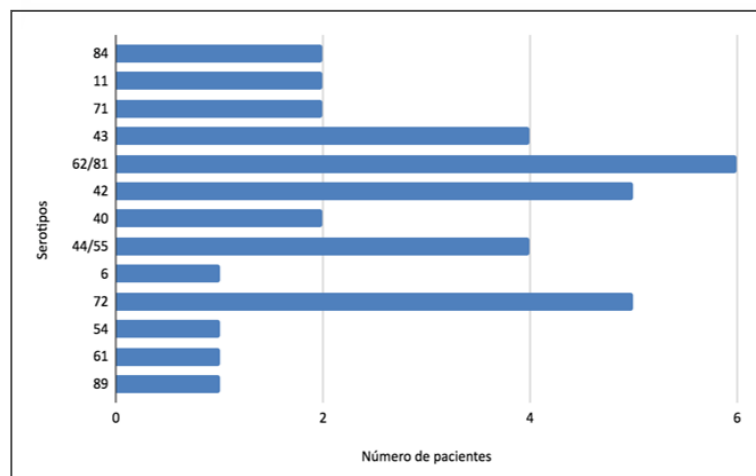


Gráfico 2. Serotipos de HPV de bajo riesgo identificados en las pacientes con LES. N: 22



DISCUSIÓN

El cáncer de cuello uterino es uno de los problemas más importantes en cuanto a salud pública a nivel mundial en la actualidad. Más de 560.000 nuevos casos y 275.000 muertes son registradas cada año, con más del 55% de los casos ocurriendo en los países en desarrollo. La incidencia del cáncer de cuello uterino está en segundo lugar solo después del cáncer de mama en mujeres en edad fértil.^(1,4,5,6)

En un estudio prospectivo realizado en China, Hong Kong (*The Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Shatin*) analiza la historia natural de la infección por VPH en mujeres con LES, observaron una prevalencia acumulada de infección por VPH que aumentó significativamente después de 3 años (12,5% al inicio del estudio a 25,0% después de 3 años). En Francia, Berthier et al. halló una prevalencia para VPH del 37,5 % en mujeres con LES. Dos estudios en Brasil, el de Klumb EM. et al. y el de Lyrio LD. et al. mostraron una prevalencia de VPH de 20,3% y 80,7%, respectivamente. Nuestro estudio encontró una frecuencia de VPH detectada por PCR del 80,4% mayor a los mencionados anteriormente, pero igual al de Lyrio LD et al.⁽⁷⁻¹⁰⁾

La prevalencia de infección por VPH de AR en el cuello uterino en mujeres con LES se ha notificado en varios estudios; un estudio realizado por Nath et al. en 2007 en el Reino Unido encontró que las mujeres con LES fueron positivas para el serotipo de VPH 16 en el 57%. En China un estudio con 85 pacientes reveló una infección del 10,6% con serotipo de AR. En un estudio multicéntrico en mujeres coreanas con LES mostró un 24,6% estaban infectadas con VPH de alto riesgo. En México, dos estudios, uno el de Rojo-Contreras et al, en el cual se incluyeron tres grupos de estudio (pacientes con LES, con artritis reumatoide y un grupo control) encontrando una prevalencia de 14,7 % en pacientes con LES, 27,9% en pacientes con artritis reumatoide y 30,8 % en los controles; 11,7% de las mujeres con LES presentaron VPH de alto riesgo (58, 35 y 18) y otra en mujeres con LES y deficiencia de Vitamina D donde había un 28,4% con infección cervical por VPH y 68,4% tenían infecciones por serotipo de AR; por su parte en nuestro estudio evidenciamos que los serotipos de AR fueron hallados en el 87,8% de los casos, siendo el VPH 18 el más frecuente.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

No podemos comparar la frecuencia de coinfección de serotipos de AR y BR (41,46%) de nuestro estudio con otros estudios, teniendo en

cuenta que los mismos mencionan que encontraron entre el 19% y el 38% que dieron positivo para el VPH de múltiples serotipos, pero en mujeres sanas.^(15,16)

En los pacientes con enfermedades autoinmunes se ha encontrado un aumento del riesgo de una infección persistente por VPH, comparada con mujeres sanas. Estos pacientes también tienen un riesgo más alto de presentar un extendido cervical anormal y de desarrollar lesiones intraepiteliales escamosas en el cérvix. En el presente estudio hemos evidenciado que un tercio de los casos requirió biopsia, informando L-SIL el más frecuentemente. Un estudio en mujeres mexicanas con diagnóstico de LES demostró un 60% de L-SIL, en donde requirieron biopsia el 32,35%.⁽¹⁷⁻¹⁸⁾

En nuestra investigación sí se halló una relación con significancia estadística entre la utilización de altas dosis de corticoesteroides (metil prednisolona) y la presencia de VPH, tanto de BR como de AR, no así con la utilización de la monoterapia como en combinación de ellas, aunque resulta importante resaltar que en nuestra población no tuvimos pacientes que sostenían terapia de inducción con Ciclofosfamida, que supone un mayor estado de actividad de la enfermedad e inmunosupresión, tal como sí fue demostrado en estudios mencionados previamente.^(19,20)

Es importante señalar que la principal limitación de nuestro estudio es la falta de un grupo control y siendo un estudio transversal no podemos evaluar el desarrollo de las infecciones por VPH, además no fueron relacionadas algunas variables de importancia como la dosis de los inmunosupresores con el serotipo de HPV ni con la edad de las pacientes. Otra limitación sería que no se tuvo en cuenta el antecedente de vacunación para HPV en las pacientes estudiadas. Sin embargo los resultados son relevantes ya que contribuyen al conocimiento de la epidemiología de la infección por VPH en pacientes con LES.

CONCLUSIÓN

En esta población de pacientes con diagnóstico de LES en edad fértil hemos hallado que es alto el porcentaje de las mismas en quienes fue aislado el VPH (80,4%) y que en su mayoría fueron de serotipo de alto riesgo (87,8%), además este estudio proporciona una importante frecuencia de coinfección de serotipos de AR y BR de VPH (41,46%). El hallazgo de atipias celulares en las biopsias en las pacientes con hábito tabáquico tuvo

significancia estadística, al igual que la utilización de altas dosis que corticoesteroides y la presencia de VPH tanto de bajo como de alto riesgo, pudiendo corresponder esto último, a que probablemente estemos frente a pacientes con mayor inmunosupresión por mayor actividad de la enfermedad y por ello mayor susceptibilidad a padecer esta infección. Este estudio nos sugiere a que estemos atentos a la salud ginecológica de este grupo de pacientes y aconsejar el uso de vacunas específicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(5):659-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201393.
- Santana IU, Gomes Ado N, Lyrio LD, Rios Grassi MF, Santiago MB. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2011; 30(5):665-72. doi: 10.1007/s10067-010-1606-0.
- Cáncer de cuello uterino es curable, si se detecta a tiempo. Sala de Prensa, Noticias. 2022. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/portal/24950/cancer-de-cuello-uterino-es-curable-si-se-detecta-a-tiempo.html>
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62(1):10-29. doi: 10.3322/caac.20138
- Tam LS, Chan PK, Ho SC, Yu MM, Yim SF, et al. Natural history of cervical papilloma virus infection in systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *J Rheumatol.* 2010;37(2):330-40. doi: 10.3899/jrheum.090644
- Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, Araujo M Jr, Jascone L, Gayer CR, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus.* 2010; 19(13):1485-91. doi: 10.1177/0961203310372952
- Lyrio LD, Grassi MF, Santana IU, Olavarria VG, Gomes Ado N, CostaPinto L, et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2013;33(2):335-40. doi: 10.1007/s00296-012-2426-0
- Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Vallejo-Ruiz V, Méndez-Martínez S, Taboada-Cole A, Etchegaray-Morales I, et al. Incidence of cervical human papillomavirus infection in systemic lupus erythematosus women. *Lupus.* 2017;26(9):944-951. doi: 10.1177/0961203316686708
- Nath R, Mant C, Luxton J, Hughes G, Raju KS, Shepherd P, et al. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum.* 2007; 57(4):619-25. doi: 10.1002/art.22667
- Lee YH, Choe JY, Park SH, Park YW, Lee SS, Kang YM, et al. Prevalence of human papilloma virus infections and cervical cytological abnormalities among Korean women with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci.* 2010; 25 (10) :1431-7. doi: 10.3346/jkms.2010.25.10.1431
- Rojo-Contreras W, Olivas-Flores EM, Gamez-Nava JI, Montoya-Fuentes H, Trujillo-Hernandez B, Trujillo X, et al. Cervical human papillomavirus infection in Mexican women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Lupus.* 2012;21(4):365-72. doi: 10.1177/0961203311425517
- García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Munguía-Realpozo P, Rodríguez-Gallegos A, Vallejo-Ruiz V, Muñoz-Guarneros M, et al. Lack of association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and cervical human papillomavirus infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015; 24(6):606-12. doi: 10.1177/0961203314559628
- Mendez F, Munoz N, Posso H, Molano M, Moreno V, van den Brule AJ, et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types and possible implications for the prevention of cervical cancer by HPV vaccines. *J Infect Dis.* 2005;192(7):1158-65. doi: 10.1086/444391
- Rousseau MC, Pereira JS, Prado JC, Villa LL, Rohan TE, Franco EL. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. *J Infect Dis.* 2001; 184(12):1508-17. doi: 10.1086/324579
- Shen G, Cheng J, Wang Y, Zhou P, Zhang G. Viral DNA load of high-risk human papilloma virus is closely associated with the grade of cervical lesions. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(12):5826-31.

18. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Méndez-Martínez S, Rodríguez-Reyes A, Munguía-Realpozo P, Taboada-Cole A, *et al.* Comparing cytology, colposcopy and human papillomavirus cervical intraepithelial lesion screening methods in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020 (9):1060-1066.

doi: 10.1177/0961203320931176

19. Bateman H, Yazici Y, Leff L, Peterson M, Paget SA. Increased cervical dysplasia in intravenous cyclophosphamide-treated patients with SLE: a preliminary study. *Lupus*. 2000;9(7):542-4.

doi: 10.1177/096120330000900711

20. Ognenovski VM, Marder W, Somers EC, Johnston CM, Farrehi JG, Selvaggi SM, *et al.* Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol*. 2004;31(9):1763-7