

**HOSPITAL DE CLINICAS**  
Dr. Manuel Quintela



**Prevalencia de Cáncer en pacientes con Lupus Eritematoso sistémico  
asistidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes. Hospital de  
Clínicas, Clínica Médica C, 2017**

**Ciclo de Metodología Científica II-2017**

**Integrantes:**

**Colasa Agriel, Yianinna –**

**De León Hernández, María Eugenia –**

**Dias Pérez, Camilo –**

**Díaz Brascón, Gabriela –**

**Mondino González, José Carlos -**

**Solares Ramos Martín Nicolás –**

**Orientador: Prof. Agdo. Dr. Ernesto Cairolí.**

**Co orientador: Asist. Dr. Ricardo Robaina**

**Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Clínica Médica “C”,  
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.**

**Número de Grupo: 26**

# Índice

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 1.     | Rsumen.....   | 3  |
| 2.     | Introducción.....                                     | 4  |
| 2.1.   | Lupus Eritematoso Sistémico.....                      | 5  |
| 2.1.1. | Definición:.....                                      | 5  |
| 2.1.2. | Patogenia:.....                                       | 6  |
| 2.1.3. | Diagnóstico:.....                                     | 6  |
| 2.1.4. | Epidemiología del LS.....                             | 6  |
| 2.1.5. | Epidemiología del LES en Uruguay.....                 | 6  |
| 2.2.   | Cáncer.....   | 7  |
| 2.2.1  | Definición.....                                       | 7  |
| 2.2.2. | Patogenia.....  | 7  |
| 2.2.3. | Epidemiología del Cáncer en Uruguay.....              | 7  |
| 2.2.4. | Epidemiología del Cáncer de mama.....                 | 7  |
| 2.2.5. | Epidemiología del Cáncer de cuello de útero.....      | 8  |
| 2.2.6. | Epidemiología del Cáncer de pulmón.....               | 8  |
| 2.3    | Lupus Eritematoso Sistémico y Cáncer.....             | 8  |
| 2.3.1. | Epidemiología del Cáncer en la población con LES..... | 8  |
| 2.3.2. | LES y cáncer de mama.....                             | 9  |
| 2.3.3. | LES y cáncer de cuello de útero.....                  | 9  |
| 2.3.4. | LES y cáncer de pulmón.....                           | 10 |
| 2.4.   | Lupus Eritematoso Sistémico y Etnias.....             | 11 |
| 3.     | Objetivos:.....                                       | 12 |
| 4.     | Metodología:.....                                     | 13 |
| 5.     | Resultados:.....                                      | 14 |
| 6.     | Discusión:.....                                       | 17 |
| 7.     | Anexos:.....  | 21 |
| 8.     | Referencias:.....                                     | 26 |

## 1. Resumen:

Este trabajo tuvo como objetivo describir la prevalencia de cáncer en pacientes mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico asistidas en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes (UEAS) de la Clínica Médica C, del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, Montevideo - Uruguay

Para cumplir con este objetivo se realizó, en una primera etapa, un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, el cual consistió en la revisión de 140 Historias Clínicas de pacientes mujeres con diagnóstico de LES, que fueron asistidas ambulatoriamente en la UEAS entre los años 2013 y 2017. Se recabaron datos sociodemográficos, características clínicas y tratamiento de LES, presencia de lesiones premalignas y neoplasias.

En este estudio se encontró un total de 7 casos de cáncer (7/140) en un total de 6 pacientes, correspondiendo a un 4.28 % de pacientes y a un 5% de prevalencia de cáncer en la muestra analizada con una mayor preponderancia de cáncer de mama con 4 casos identificados (4/140 o un 2.9% del total), siendo estos resultados similares a resultados de estudios regionales.

En una segunda etapa se revisaron 50 historias clínicas de forma prospectiva en el período Agosto- Octubre 2017 con el objetivo de identificar la presencia de displasia cervical de acuerdo a los registros de cribado o screening de cáncer de cuello de útero, en la muestra estudiada de mujeres con LES asistidas en la UEAS.

Se encontraron 5 casos de displasia cervical de bajo y alto grado (5/50 o un 10% del total) ajustando la detección de displasia cervical al total de pacientes que contaban con estudio de cribado realizado (5/14), éste número asciende a 35.7%, indicando que 1 de cada 3 mujeres con estudio de cribado realizado presentó displasia cervical.

Este dato no se pudo comparar con la población general en nuestro medio por la falta de datos publicados, pero resultó comparable con la literatura internacional que evidenció un aumento significativo del riesgo de lesiones pre-malignas de cuello de útero en pacientes con LES.

Según nuestro saber y entender, este sería el primer estudio en su tipo en nuestro medio. De acuerdo a los resultados de la primera etapa y considerando la alta incidencia de cáncer de mama en nuestro medio, creemos necesarios estudios posteriores que puedan comparar la incidencia de cáncer de mama en mujeres con LES con la población general.

Respecto a la presencia de displasia cervical creemos fundamental cumplir con las pautas nacionales de cribado o screening de cáncer de cuello de útero y considerar a futuro la creación de recomendaciones específicas para la población de mujeres con LES.

Palabras Clave: Lupus, LES, Cáncer, Displasia cervical.

## **2. Introducción:**

El pronóstico de pacientes con LES ha mejorado con el avance en el diagnóstico(1), así como con el uso actual de hidroxicloroquina, glucocorticoides y fármacos inmunosupresores(2). Esto ha incrementado la sobrevida de los pacientes, que en la década de 1950 se estimaba en menos del 50% a los 5 años, y recientemente, según reportan estudios europeos, se estima en más del 93% a los 5 años(3).

En relación a este incremento de la sobrevida, conviene preguntarnos si las causas de morbilidad y mortalidad de la enfermedad, han cambiado junto a esta evolución en el tiempo, a fin de saber cuáles serían las prioridades clínicas a las que la medicina se tiene que enfrentar en un paciente con LES. Respecto a esto, estudios internacionales han reportado un comportamiento bimodal de las causas de mortalidad, encontrando mayor incidencia de muertes causadas por la actividad lúpica e infecciones en las etapas tempranas, y causadas por infecciones, neoplasias y enfermedad cardiovascular en las etapas tardías(4).

Por esta razón, siendo las neoplasias causantes de mortalidad en pacientes con LES, interesa saber si esta asociación entre cáncer y pacientes con LES tiene características propias que difieran con la asociación entre cáncer y población general.

La asociación entre cáncer y Lupus Eritematoso Sistémico (LES) se ha investigado durante años(5). Estudios recientes y de alto valor científico han confirmado un aumento significativo en el riesgo de padecer ciertos tipos de cánceres en pacientes con LES(6–9).

Los primeros reportes de casos clínicos en los que se planteó asociación entre las enfermedades autoinmunes sistémicas y cáncer, datan de la década de 1950, como es el caso de la esclerodermia y el carcinoma broncopulmonar(10). A partir de 1970 ha sido sugerido un incremento en el riesgo de desarrollar neoplasias en pacientes portadores de enfermedades autoinmunes sistémicas (8).

La asociación entre LES y cáncer ha sido un tema de discusión desde la década de 1990, en donde los primeros estudios internacionales han coincidido en un incremento del riesgo de cáncer de tipo hematológico (especialmente Linfomas) en pacientes con LES(1).

La evidencia actual sugiere que los pacientes con LES tienen un mayor riesgo (15-20% ) de desarrollar cáncer en comparación con la población general(11).

Bernatsky et al, en un estudio multi-céntrico internacional (Estados Unidos, Canadá, Europa y Asia) que incluyó a 16.409 pacientes, demostraron un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con LES(12).

Si bien existen trabajos multi-céntricos internacionales con alto índice de evidencia científica, a nivel regional en América Latina no hay suficientes estudios y ningún antecedente a nivel nacional.

La falta de evidencia suficiente a nivel nacional y regional genera un problema al momento de implementar políticas de salud pública orientadas a la prevención de ciertos tipos de cáncer en pacientes con LES en Uruguay, por tanto se considera relevante describir lo que sucede en el país y determinar si guarda relación con las variables socio-demográficas de nuestra población.

De concluirse que los pacientes con LES están expuestos a un mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer, se podrían establecer criterios de screening específicos para la población con el fin de mejorar la práctica clínica. Esto resultaría en una mejoría de la calidad de vida y supervivencia de los pacientes.

Respecto a la relación causal del riesgo incrementado de cáncer en el LES, existe evidencia que señala al LES como factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer(11). Los mecanismos que explican este fenómeno aún no fueron aclarados y parecen ser multifactoriales, existiendo estudios que sugieren relación con alteraciones del sistema inmunológico que previenen la vigilancia tumoral, el tratamiento inmunosupresor utilizado para tratar al LES y factores genéticos(1).

En nuestro medio no hay datos sobre la prevalencia de cáncer en pacientes con LES. Si bien sabemos que la discusión acerca de la causalidad continuará, en este estudio buscaremos describir la relación entre LES y cáncer presente en un grupo de pacientes con LES asistidos en un centro de referencia, buscando posibles asociaciones con factores socio-demográficos y tratamiento inmunosupresor utilizado, entre otros factores.

## **2.1. Lupus Eritematoso Sistémico**

### **2.1.1. Definición:**

El LES es una enfermedad de naturaleza autoinmune, caracterizada por inflamación crónica y afectación multi-sistémica, involucrando principalmente a la piel, riñones, membranas serosas, articulaciones y corazón. Su evolución es crónica y varía entre episodios de remisión y recidivas o actividad(13).

### **2.1.2. Patogenia:**

El elemento fundamental de la patogenia es el fracaso de la auto-tolerancia, que provoca auto-anticuerpos que causan daño en los tejidos. Así como otras enfermedades autoinmunes, están involucrados en la enfermedad, factores ambientales, hormonales, genéticos, epigenéticos y alteraciones del sistema inmunitario(13).

### **2.1.3. Diagnóstico:**

En la práctica clínica, su diagnóstico se basa en la presencia de síntomas, signos y alteraciones inmunológicas(5). Existen herramientas que colaboran con la práctica clínica, como los criterios clasificatorios de la American College of Rheumatology (ACR), que fueron creados a fin de lograr homogeneidad en grupos de pacientes incluidos en estudios clínicos y no con propósito diagnóstico. De los once criterios propuestos, se requiere la presencia secuencial o simultánea de cuatro de ellos para ser clasificado como lupus sistémico(14).

### **2.1.4. Epidemiología del LES**

La incidencia y prevalencia del LES varía en función de la etnia, destacándose un predominio de 9:1 en mujeres de edad fértil(13).

### **2.1.5. Epidemiología del LES en Uruguay**

En Uruguay no hay datos oficiales sobre la prevalencia e incidencia de LES. Por ascendencia de la población uruguaya, se podría estimar la prevalencia en Uruguay considerando los datos de prevalencia de LES en España e Italia. Utilizando esta extrapolación de

datos extranjeros, tendríamos una prevalencia estimada de 90/100.000 habitantes. (Datos de prevalencia de LES en España)(15).

En la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Clínica Médica “C”, centro de referencia de autoinmunes para el Hospital de Clínicas, se estimó en 2013 que el 94% de los pacientes con LES eran mujeres, con una edad promedio de  $45 \pm 14$  años y cuya procedencia fue 57% de Montevideo y 43% del resto del país, siendo 7% del medio rural(4).

## **2.2. Cáncer**

### **2.2.1 Definición**

El cáncer es un conjunto de enfermedades relacionadas, caracterizadas por un proceso celular que implica el crecimiento anormal de células viejas o dañadas, o células nuevas donde no son necesitadas. Muchas de estas enfermedades terminan formando tumores sólidos, excepto algunas como las leucemias(16).

### **2.2.2. Patogenia**

El cáncer es una enfermedad genética, caracterizada por cambios genéticos que contribuyen a afectar ciertos tipos de genes involucrados en la patogenia de la enfermedad. Éstos incluyen a los oncogenes, genes supresores de tumor y genes reparadores del ADN(16).

### **2.2.3. Epidemiología del Cáncer en Uruguay**

Considerando que 9 de cada 10 pacientes con LES son mujeres y teniendo en cuenta el estimado de 94% en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, importa conocer cómo se comporta el cáncer en las mujeres en Uruguay.

De acuerdo a datos publicados por el Registro Nacional de Cáncer de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer y estimados entre 2009 y 2013, de los tipos de cáncer relacionados al LES internacionalmente, los que muestran mayor incidencia en la población femenina de Uruguay son el cáncer de mama, de cuello de útero y de pulmón.

#### **2.2.4. Epidemiología del Cáncer de mama**

Sobre el cáncer de mama, además de ocupar el primer puesto en incidencia con una tasa de 73.1/100.000, es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres con una mortalidad de 21.1/100.000 (Registro Nacional de Cáncer). A pesar de esto, la tasa de mortalidad ha disminuido en los últimos tiempos gracias a la detección temprana y mejoras en el tratamiento (Ministerio de Salud Pública). Por esta razón creemos fundamental saber cómo afecta el cáncer de mama a la población en Uruguay para posteriormente conocer su prevalencia en mujeres con LES en Uruguay.

#### **2.2.5. Epidemiología del Cáncer de cuello de útero**

En cuanto al cáncer de cuello de útero, es el tercer tipo de cáncer más frecuente en mujeres, con una incidencia de 14.46/100.000 y una mortalidad de 5.33/100.000 (Registro Nacional de Cáncer).

#### **2.2.6. Epidemiología del Cáncer de pulmón**

En cuanto al cáncer de pulmón, si bien ocupa el quinto lugar en incidencia, con una tasa de 11.44/100.000, en comparación con la misma tiene una alta mortalidad estimada en 9.57/100.000 (Registro Nacional de Cáncer).

### **2.3 Lupus Eritematoso Sistémico y Cáncer**

#### **2.3.1. Epidemiología del Cáncer en pacientes con LES**

Según los datos aportados por la literatura internacional, hay ciertos tipos de cáncer que han mostrado un aumento significativo de la incidencia en pacientes con LES.

En un estudio internacional multi-cohorte con 16.409 pacientes diagnosticados con LES, se estimó el riesgo de cáncer en comparación con la población general, encontrándose un riesgo elevado de algunos tipos de cánceres, principalmente los hematológicos, destacándose el linfoma no Hodking (SIR 4,39; IC 99%; 3,46-5,49). También se encontró un aumento significativo en el riesgo de contraer cáncer de vulva ( SIR, 3,78 IC 95%; 1,52-7,78) pulmón (SIR: 1,30, IC 95%; 1,04-1,60) y tiroides. (SIR; 1,76-IC 95%; 1,13-2,61).

Por otra parte, se evidenció una disminución en el riesgo de cáncer de mama (SIR, 0,73, IC 95%; 0,61-0,88) de endometrio (SIR, 0,44 IC 95%; 0,23-0,77 y posiblemente ovario (SIR 0,64, IC 95%; 0,34-1,10)(7).

### **2.3.2. LES y cáncer de mama**

Los resultados de distintos trabajos internacionales han revelado datos contradictorios acerca de la relación entre LES y cáncer de mama. Algunos estudios han documentado un descenso en el riesgo de cáncer de mama en pacientes con LES, mientras que otros estudios sugieren un mayor riesgo.

En un meta-análisis sobre cáncer de mama, ovario y endometrio en pacientes con LES, se revisaron todos los estudios de cohorte publicados desde 1995 hasta el 2011. Este estudio apoya un descenso en el riesgo de estos tipos de cáncer estrógeno-dependientes. Esto podría deberse a diferencias en los niveles de estrógenos, al tratamiento o a mecanismos genéticos (17). En 2013 se publicó el primer estudio histológico de cáncer de mama en pacientes con LES, en el cual se sugiere una disminución significativa para el cáncer ductal de mama (12). Como hipótesis de la patogenia se plantea que la disfunción de los linfocitos T reguladores podría favorecer la respuesta antitumoral en pacientes con LES. Otros planteos sugieren que autoanticuerpos asociados al LES podrían suprimir la génesis de ciertos tipos de cáncer de mama (9,39) .

Contrario a estos hallazgos, un estudio de cohorte llevado a cabo en Taiwan, que analizo 11763 pacientes, evidenció un aumento significativo para el riesgo de cáncer de mama en pacientes con LES(18). Otro estudio que compara el riesgo de cáncer de mama en pacientes con LES y sin LES, en el cual se encontró un aumento en el riesgo de cáncer de mama, remarca la importancia del cribado del cáncer de mama en pacientes con LES y argumenta que en los resultados de la mayor cohorte internacional sobre LES y cáncer no se incluyeron los canceres de mama in situ, subestimando así el riesgo de cáncer de mama(19).

### **2.3.3. LES y cáncer de cuello de útero**

En la literatura internacional la evidencia indica un incremento del riesgo de cáncer de cuello de útero en la población con LES, así como también de lesiones pre-malignas como lo son las displasias cervicales.

La infección por el virus HPV, un virus oncogénico(20), es el principal agente causal de cáncer de cuello de útero a nivel mundial(21), la cual se puede resolver espontáneamente, o persistir y ser

causa de displasias que pueden progresar o no a cáncer de cuello de útero(22). Raposo et al en una revisión sistemática en 2016, hallaron que las pacientes con LES tienen una susceptibilidad aumentada a la infección por HPV, siendo éste un factor importante asociado al aumento de prevalencia de displasia cervical y cáncer de cuello de útero.

Dreyer et al. en un estudio de tipo cohorte en 2011, demostraron un incremento significativo del riesgo tanto de la displasia cervical como del carcinoma in situ, sugiriendo que podría deberse a una deficiencia en el clearance del virus HPV(20). Acerca de esta dificultad de la respuesta inmune hacia el virus HPV, una hipótesis sugiere, que el tratamiento inmunosupresor predispone tanto a la infección por HPV como a la reducción del clearance(1). Así mismo hay evidencia de asociación significativa entre displasia cervical y tratamiento inmunosupresor, especialmente con dosis altas de ciclofosfamida(23).

Kim et al en un estudio de tipo cohorte en 2015, compararon el riesgo de displasia cervical de alto grado y cáncer de cuello de útero entre mujeres con patologías autoinmunes y mujeres sin las mismas, encontrando un aumento significativo del riesgo de displasia de alto grado y cáncer de cuello de útero, 1.5 veces mayor en mujeres con LES en comparación a mujeres sin patología autoinmune, sugiriendo que la causa podría deberse al tratamiento inmunosupresor(24).

En Uruguay contamos con pautas nacionales de cribado o screening del cáncer de cuello de útero mediante la citología de Papanicolau, que demostró ser una estrategia eficaz para disminuir la mortalidad poblacional(5). Sin embargo estas pautas están dirigidas a mujeres de la población general y no hay recomendaciones específicamente dirigidas a mujeres con condiciones asociadas a inmunosupresión, como el LES.

Ante esta evidencia científica resulta notoria la importancia de un correcto cribado para el cáncer de cuello de útero, principalmente considerando que contamos con pruebas de tamizaje y tratamiento de las lesiones pre-malignas, por lo que resulta ser un tipo de cáncer altamente prevenible.

#### **2.3.4. LES y cáncer de pulmón**

Ni et al en un meta-análisis de 2014, confirmaron lo que ya había sido planteado en la literatura anteriormente, un incremento del riesgo de cáncer de pulmón, sugiriendo asociación entre este aumento del riesgo con un aumento del consumo de tabaco en la población con LES, así como también entre el tabaquismo y la actividad del LES(25).

Por esta razón resulta fundamental saber si hay asociación entre cáncer de pulmón en LES y consumo de tabaco, por más de que el tabaquismo sea de por sí un factor de riesgo de cáncer de pulmón independiente del LES.

Lupus Eritematoso Sistémico y Etnias

#### **2.4.1. LES y Etnias**

Respecto a la etnia, es fundamental tenerla en cuenta al momento del diagnóstico, tratamiento y pronóstico(4). Hay estudios que sugieren que tiene un papel esencial en la etiopatogenia de la enfermedad, siendo esta hasta 8 veces más frecuente en afrodescendientes que en caucásicos(26).

En las personas blancas o caucásicas, la incidencia y prevalencia de esta enfermedad es de 3.0 y 20.5 casos cada 100.000 habitantes respectivamente. En afrodescendientes, las cifras aumentan a 21, 9 y 159, 4 casos cada 100.000 habitantes respectivamente(27). Asimismo, la región geográfica en la que habita el paciente (geo-epidemiología) ejerce también su influencia(28), siendo el LES más común y más grave en latinoamericanos, afroamericanos y asiáticos, en comparación con europeos y sus descendientes(4).

Uno de los trabajos realizados en latinoamérica fue un estudio de tipo cohorte llevado a cabo por el Grupo Latinoamericano de Estudio de Lupus (GLADEL) (29), que consideró grupos étnicos constituidos por caucásicos, mestizos y afroamericanos (29). A través de él se pudo conocer que los mestizos tienen particular susceptibilidad en el desarrollo LES y presentando mayor riesgo de comenzar con síntomas de la enfermedad a edades menores, mayor riesgo de tener formas graves, mayor riesgo específico de desarrollar Nefropatía Lúpica y mayor probabilidad de tener familiares con LES.

En el mismo artículo se sugiere que esto se debería a la presencia en mestizos de genes amerindios. Entendiéndose por mestizo una persona nacida de madre y padre de raza diferente, en especial de blanca/o e indio/a (de pueblos originarios o autóctonos) (30). En relación con lo anterior, los resultados indicaron que los Índices de Actividad en mestizos y afrodescendientes son mayores en comparación con caucásicos, lo que provocaría en los primeros mayor daño acumulado y peor pronóstico, conduciendo también a mayor morbimortalidad.

En la población latinoamericana, la gran diversidad étnica interacciona con la complejidad socioeconómica y cultural relacionada con las importantes diferencias en la estratificación social, la pobreza, las restricciones en el acceso a la educación, la exclusión social y los sistemas de salud deficitarios (4).

En este sentido, el grupo “Lupus in Minorities” (LUMINA) realizó un relevante estudio de cohorte denominado “Nature Versus Nature”, en el cuál se consideraron grupos étnicos formados por caucásicos, hispánicos de Texas, hispánicos de Puerto Rico y afroamericanos(31). Mediante dicho estudio se demostró que uno de los más fuertes predictores de mortalidad en el LES corresponde a mayores niveles de pobreza(32).

### **3. Objetivos**

#### **3.1. Objetivo general:**

Describir la prevalencia de cáncer en pacientes mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) asistidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Clínica médica “C” del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.

#### **3.2. Objetivos específicos:**

- Determinar la incidencia de cáncer en una muestra de pacientes asistidas en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (UEAS) con LES y compararla con la incidencia en la población general evidenciada en los datos de los años 2009 – 2013 del Registro Nacional de Cáncer (Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer del Uruguay).
- Verificar si se cumple el aumento de riesgo de cáncer en pacientes con LES en relación a series de pacientes referidas por la bibliografía internacional.
- Comparar la prevalencia de cáncer de mama y cuello útero en una muestra de mujeres con LES en relación a la población general.
- Identificar potenciales factores de riesgo que contribuyen a explicar diferencias de prevalencia entre la población objetivo y la población general.
- Determinar de forma prospectiva (corte transversal) la presencia de displasia cervical en las pacientes con LES asistidas en la UEAS en el período Agosto – Octubre 2017.

## 4. Metodología

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas el día 5 de julio de 2017 y fue realizado en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (UEAS) del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal y retrospectivo que fue llevado a cabo en dos etapas.

La primer etapa consistió en la revisión de 140 historias clínicas de mujeres con diagnóstico de LES que fueron asistidas en la UEAS entre los años 2013 y 2017, utilizando la base de datos de la UEAS. Se incluyeron mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de LES, que cumplieron con al menos 4 de los 11 criterios del Colegio Americano de Reumatología para la clasificación del LES. Se excluyeron aquellas con síndrome de superposición, como Artritis Reumatoide, Esclerodermia y Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, y también aquellas que durante el primer año de diagnóstico de LES fueron diagnosticadas con alguna neoplasia.

De las 140 Historias Clínicas, 90 fueron revisadas en archivo médico del Hospital de Clínicas y de la base de datos de la UEAS y 50 fueron revisadas en la propia UEAS, como acto posterior a la consulta de control de cada paciente. Se recabaron datos sociodemográficos, características clínicas y de tratamiento del LES, presencia de lesiones pre-malignas y neoplasias.

En una segunda etapa se revisaron de forma prospectiva 50 historias clínicas de mujeres asistidas en la UEAS (acto seguido una vez finalizada la consulta de control de cada paciente), en el período comprendido entre el 15 de agosto y el 10 de octubre de 2017. El principal objetivo fue identificar la presencia de displasia cervical de bajo y alto grado, de acuerdo a resultados de la prueba de Papanicolau y de biopsias de cuello uterino consignados en la historia clínica, según la clasificación de BETHESDA.

Se analizó la asociación entre años de evolución del LES y la presencia de lesión escamosa intraepitelial en cuello de útero de bajo y alto grado (L-SIL y H-SIL). También se estudió la asociación entre uso de drogas inmunosupresoras y la presencia de L-SIL o H-SIL, considerando como drogas inmunosupresoras a las siguientes: Ciclofosfamida, Azatioprina y Micofenolato.

**Análisis estadístico.** Los datos se registraron y organizaron en una planilla realizada en el programa Calc de Open Office, expresando los mismos en valores absolutos, porcentajes y medias, con sus respectivos desvíos estándar. Para calcular porcentajes, medias y desvíos estándar se utilizó el

programa Epi Info 7.2. Las comparaciones de grupos se hicieron realizando el Test de T – Student y para los estudios de asociación se empleó el Test Chi-2 o el Test exacto de Fisher cuando correspondiera. Fueron considerados significativos valores de p menores a 0.05.

## 5. Resultados

Fueron revisadas un total de 140 historias clínicas

### Descripción de muestra:

La muestra se compuso de mujeres mayores de 18 años, con una media de edad de  $44.2 \pm 15.3$  años. La media de edad al diagnóstico de LES fue de  $30.3 \pm 13.8$  años y la media de evolución de la enfermedad LES fue de  $13.0 \pm 11.75$  años.

Se recolectaron datos sobre la etnia (autodeclarada y reportada por el médico tratante de la UEAS) en un 85% del total de historias clínicas. Un 61.4% corresponden a caucásicas, 16.4% a mestizas y 7.9% a afrodescendientes.

| Etnia            | n  | %    |
|------------------|----|------|
| Caucásica        | 86 | 61,4 |
| Mestiza          | 23 | 16,4 |
| Afrodescendiente | 11 | 7,9  |

Se obtuvieron datos de la procedencia de las pacientes en un 64 % del total de historias clínicas revisadas, siendo un 19.3% procedentes de la capital Montevideo, un 42.1% del interior del país, y un 2.9% extranjeras. En el interior del país, los departamentos de los que mayormente provenían fueron Canelones con un 8.6%, Cerro Largo un 5% y Tacuarembó y Río Negro con 4.3%.

| Procedencia | n  | %    |
|-------------|----|------|
| Montevideo  | 27 | 19,3 |
| Canelones   | 12 | 8,6  |
| Cerro Largo | 7  | 5    |
| Río Negro   | 6  | 4,3  |
| Tacuarembó  | 6  | 4,3  |
| Salto       | 5  | 3,6  |
| Artigas     | 4  | 2,9  |
| Durazno     | 3  | 2,1  |
| Soriano     | 3  | 2,1  |
| Florida     | 2  | 1,4  |
| Lavalleja   | 2  | 1,4  |
| Maldonado   | 2  | 1,4  |
| Rivera      | 2  | 1,4  |
| Colonia     | 1  | 0,7  |
| Rocha       | 1  | 0,7  |
| Extranjeras | 4  | 2,9  |

*Observación: se registraron 4 pacientes extranjeras procedentes de Argentina, España, Perú y Paraguay.*

### **Análisis de Resultados – Primer etapa:**

En la muestra estudiada se encontraron un total de 7 casos de cáncer (7/140) en un total de 6 pacientes, hallados de forma posterior al diagnóstico de LES, correspondiendo a un 4.28 % de pacientes y a un 5% de prevalencia de cáncer en la muestra analizada. La distribución por órgano de localización se detalla a continuación, encontrando un mayor número de cáncer de mama (4/140) siendo un 2.9% del total. Una de las pacientes (fallecida a causa de cáncer de mama metastásico, en abril de 2017 a los 77 años) presentó dos neoplasias separadas en el tiempo, primero cáncer de colon y luego de mama.

| <b>Localización</b> | <b>N</b> | <b>% mujeres (n=140)</b> | <b>% de cáncer (n=7)</b> |
|---------------------|----------|--------------------------|--------------------------|
| Mama                | 4        | 2,9                      | 57,1                     |
| Colon               | 1        | 0,7                      | 14,3                     |
| Hematológico        | 1        | 0,7                      | 14,3                     |
| Piel                | 1        | 0,7                      | 14,3                     |

No se encontró diferencia significativa entre las medias de edad de mujeres que no presentaron cáncer (media de  $46.6 \pm 14.6$ ) y las que sí presentaron algún tipo de cáncer (media de  $53.5 \pm 18.0$ ) con  $p = 0.303$ .

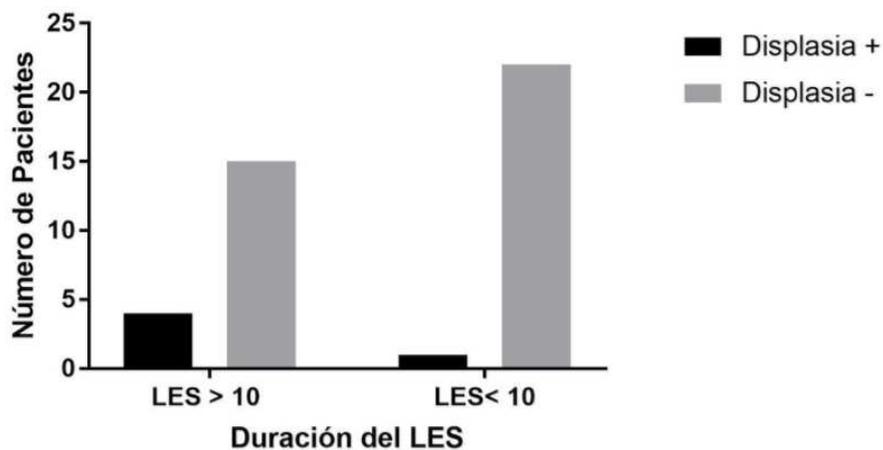
### **Análisis de Resultados – Segunda Etapa:**

En el total de la muestra estudiada se encontraron 5 casos de displasia cervical de bajo y alto grado (5/50) correspondiendo a un 10% de la misma. Los estudios de cribaje de cáncer de cuello de útero fueron registrados solo en un 28% del total de historias clínicas (14/50). Si ajustamos la detección de displasia cervical al total de pacientes que contaban con estudio de cribado realizado (5/14), éste número asciende a 35.7%.

No se encontró diferencia significativa con respecto al tiempo de exposición a la enfermedad LES entre las mujeres que presentaron displasia cervical y las que no la presentaron ( $p = 0.155$ , NS).

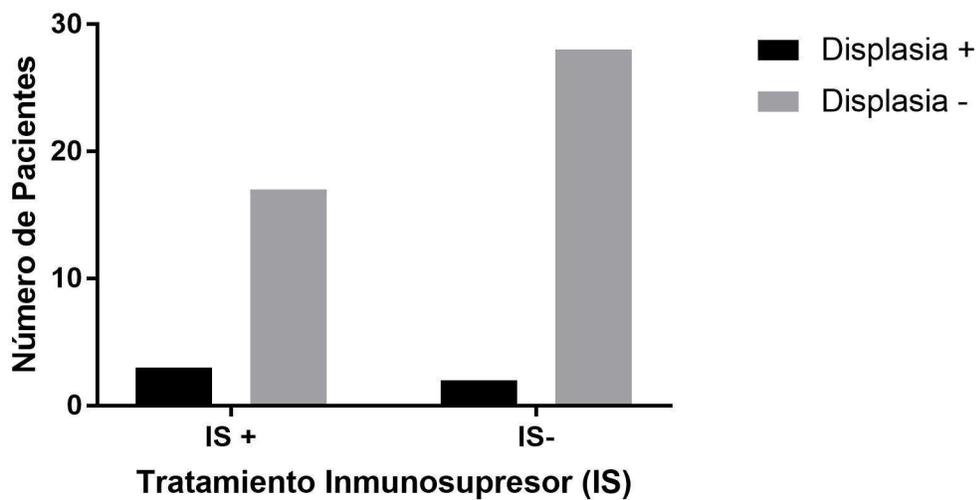
Se dividió la muestra en dos grupos de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad con punto de corte en 10 años. No se observó mayor riesgo de presentar displasia cervical a mayor tiempo de evolución del LES, siendo  $p$  de 0.158 con un OR de 5.87 (0.595 - 57.8, IC 95%), como se observa en el gráfico 1.

### Tiempo de evolución del LES +/- 10 años y Riesgo de Displasia cervical



No se observó asociación de riesgo entre tratamiento con drogas inmunosupresoras (ciclofosfamida, micofenolato, azatioprina) y la presencia de displasia cervical en nuestra muestra ( $p = 0.377$ ; O.R. 2.47 (0.374 - 16.6, IC 95%), conforme se observa en el gráfico 2.

### Tratamiento Inmunosupresor y Riesgo de Displasia cervical



## 6. Discusión:

Si bien la relación entre LES y cáncer ha sido ampliamente estudiada a nivel mundial, en la región existen muy pocos estudios sobre el tema, siendo el presente trabajo, el primer estudio que analiza la prevalencia de cáncer en pacientes con LES en Uruguay.

Sobre el cáncer de mama en Uruguay, además de ocupar el primer puesto en incidencia con una tasa de 73.1/100.000, es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres con una mortalidad de 21.1/100.000. Los estudios de cohortes internacionales han revelado datos contradictorios acerca de la relación entre LES y cáncer de mama, mostrando en algunos un aumento del riesgo(18,19,33)y en otros una reducción del mismo en pacientes con LES(7,9).

Por otra parte, un estudio llevado a cabo en Brasil, encontró un aumento en el riesgo de cáncer de mama en pacientes con LES comparados con la población general (38). En este estudio no fue posible determinar si existe un aumento en la prevalencia de cáncer con respecto a la población general, sin embargo, se encontró un porcentaje de cáncer de mama del 2.85 por ciento, dato comparable al estudio brasilero que mostró un porcentaje de 2.2 por ciento. Estos datos advierten sobre la necesidad de realizarse más estudios a nivel regional y nacional, considerando la alta prevalencia de cáncer de mama en nuestra población.

Respecto a la presencia de displasia cervical, la literatura internacional reporta un aumento del riesgo en pacientes con LES(1,20,22,24). Tanto la enfermedad en sí misma como el tratamiento inmunosupresor, juegan un rol importante en el desarrollo de displasia de bajo y alto grado, hecho que se relaciona con la patogenia de la infección por el virus HPV, ya que estarían comprometidos los mecanismos inmunológicos responsable del clearance del mismo.

En nuestro estudio encontramos displasia cervical en el 10% de la muestra estudiada de forma prospectiva. Este dato no se pudo comparar con la población general ya que no hay registros de cribado de cáncer de cuello de útero publicados a nivel nacional, pero resaltamos que es un alto porcentaje y más aun teniendo en cuenta que no se encontraron los registros de Pap en la mayoría de las historias revisadas. En nuestro trabajo, considerando 14/50 pacientes con Pap realizado, el total de SIL encontrado fue de 5/14 correspondiendo a un porcentaje de 35.7%, lo que indica un elevado porcentaje de la muestra analizada (una de cada tres mujeres). En las 36 historias clínicas que no se encontró estudio pap, no sabemos si no se realizaron, o si se realizaron alguna vez en otra institución, o si los registros se encuentran en centros de salud del interior del país en el caso de las pacientes residentes en otros departamentos. En estudios posteriores, se debería realizar una

investigación más exhaustiva que permitiera acceder a registros médicos en otras instituciones de salud.

Acerca del cribado de cáncer de cuello de útero, sabemos que a nivel nacional contamos con una cobertura del 55.2% de la población femenina de entre 21 y 69 años (34), que cumplen con las pautas dirigidas a la población general. Dichas pautas no están dirigidas a poblaciones especiales como las pacientes con LES y si bien creemos que las mujeres con LES deberían contar con pautas de frecuencia específicas debido a lo descrito en la literatura internacional, también creemos importante que el cribado de cáncer de cuello de útero se cumpla de forma sistemática.

Debido a que revisamos un alto porcentaje de historias clínicas de mujeres procedentes del interior del país, de las cuales muchas residen en los mismos departamentos de procedencia, las historias clínicas archivadas en el Hospital de Clínicas están incompletas, pudiendo faltar entre algunos datos, los controles ginecológicos. Esto indicaría que el porcentaje de Pap realizado en las 50 historias revisadas podría ser mayor, siendo este tipo de errores una de las debilidades de los estudios retrospectivos realizados en un breve período de tiempo. Creemos que podría resultar provechoso investigar la cobertura de controles ginecológicos en esta población.

Otra de las herramientas para prevenir el cáncer de cuello de útero es la vacunación, siendo ésta eficaz en prevenir lesiones pre-malignas causadas por algunos de los serotipos del HPV que son más oncogénicos (6, 11 16 y 18). En pacientes inmunodeprimidas hay poca información a nivel internacional acerca de la seguridad y la inmunogenicidad de las vacunas(22). En Uruguay la vacuna cuatrivalente se ofrece de forma gratuita desde el año 2013 a adolescentes que cumplan 12 años a partir del mismo año. Creemos que en el futuro debería estudiarse la seguridad y la eficacia de la vacuna en las pacientes con LES, debido a su rol como prevención primaria y las condiciones específicas de esta población especial.

El cáncer de vulva es raro, representando cerca del 4 por ciento de todos los tipos de cáncer ginecológicos(34). En este trabajo se encontró una paciente con neoplasia intraepitelial vulvar (VIN), la cual se considera una lesión pre-maligna.(35). Este tipo de lesión está estrechamente relacionada a la infección por el virus HPV(36)y comparte los mismos factores de riesgo que el cáncer de cuello de útero (37).

Diversos estudios han demostrado un aumento en la incidencia de cáncer de vulva en pacientes con LES(7,9,18). No se puede sugerir en este estudio un aumento del riesgo del cáncer de vulva ni de lesiones precursoras de carcinoma vulvar. Sin embargo, en esta paciente se observó en la historia revisada la existencia de altas dosis acumulativas de ciclofosfamida desde el diagnóstico de LES

(28 gramos en total). Recientemente, una cohorte taiwanesa que estudio de forma retrospectiva a 14.832, sugiere un mayor riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con LES a mayores dosis acumulativas de ciclofosfamida. Además, se observó una reducción del riesgo de cáncer en pacientes tratados con hidroxicloroquina(33). Con esto tampoco se puede sugerir que el tratamiento con ciclofosfamida aumenta el riesgo de cáncer en pacientes con LES, pero se plantean posibles asociaciones a analizar en trabajos posteriores.

Como debilidades de nuestro trabajo en primer lugar destacamos el número reducido de historias clínicas revisadas, el tipo de estudio descriptivo de corte transversal y la naturaleza retrospectiva. Observamos una limitación importante a la hora de recabar datos en las historias clínicas de las pacientes, ya que muchas estaban incompletas, faltando datos principalmente de los controles ginecológicos.

La UEAS es el centro de referencia del Hospital de Clínicas para pacientes con enfermedades autoinmunes, donde se reciben pacientes con LES en general de mayor complejidad o que en su mayoría reciben tratamiento con inmunosupresores. A su vez algunos pacientes con LES, como aquellos que presentan nefritis lúpica, son seguidos habitualmente en la clínica de Nefrología.

Teniendo en cuenta características clínicas de los pacientes, en un futuro podría realizarse un estudio de asociación multivariado a fin de estudiar el riesgo de cáncer en este tipo de pacientes.

Acerca de la comparación de la incidencia de cáncer con los datos publicados por el Registro Nacional de Cáncer, no se pudo cumplir con el objetivo debido a la falta de datos para calcular la tasa ajustada de incidencia. Igualmente, de contar con los mismos, tendríamos que considerar que el rango etario en las pacientes con LES es en general más estrecho que en la población general.

**Conclusión.** Si bien los resultados presentados en este trabajo no tienen niveles de significancia estadístico, vale destacar la elevada presencia de cáncer y lesiones preneoplásicas en el útero como fueron evidenciadas. Dentro de los cánceres más frecuentes, el cáncer de mama representa 4 de 7 cánceres encontrados en 140 pacientes. De la misma manera, la presencia de SIL de alto y bajo grado presentes en 5 de 50 pacientes (o mayor aún, constatadas en 5 de 14 pacientes), advierte la alta prevalencia de estas lesiones en mujeres con lupus. Nuestros resultados avalan la necesidad de implementar protocolos de seguimiento estrictos en el control y prevención primaria y secundaria de cáncer, en especial de mama y de cuello de útero. Creemos que es fundamental hacer énfasis en los controles ginecológicos y concientizar tanto a médicos como a pacientes, teniendo en cuenta que contamos con programas de prevención y de tratamiento que han demostrado eficacia. Si bien se han publicado estudios que sugieren una reducción del cáncer de mama en pacientes con LES,

creemos que es un incorrecto pensar que el LES actúe como factor protector para el cáncer de mama como sostienen algunos autores. Como población especial, las mujeres con LES deberían ser un blanco a futuro para continuar con estudios de asociación de riesgo entre LES y cáncer, así como también para crear recomendaciones específicas de cribado de cáncer de cuello de útero.

Nuestros resultados podrían constituir la evidencia en nuestro medio para advertir al colectivo médico y autoridades sanitarias, la necesidad de implementar controles y pautas de vigilancia específicas para pacientes con enfermedades autoinmunes como el LES.

## 7. Anexos

En esta sección incluimos un breve resumen de algunas de las historias clínicas de las pacientes encontradas con cáncer y lesiones pre malignas.

**HC 1:** 28 años, procedente de Mercedes. LES grave diagnosticado a los 8 años con compromiso cutáneo, articular, seroso, renal. AF: Madre con LES. En 1998 PBR que informa nefropatía lúpica 2b. Síndrome antifosfolipídico diagnosticado en 2011. Lesión VIN de vulva. Recibió 28 garmos de ciclofosfamida. Último control ginecológico evidencia lesión L-SIL de Vulva

Actualmente en tratamiento con HCQ, PDN, MFM.

**HC 2:** 49 Años procedente de Tacuarembó: AF: primos con LES, Hermano con artritis reumatoide. LES diagnosticado en 2002 a los 34 años. Debut: cutáneo, articular. Anemia Hemolítica, Nefritis Lúpica, Síndrome antifosfolipídico. Recibe Metilprednisona y bolos de CFM. Recibe aproximadamente 16 gramos de CFM. Actualmente en tratamiento con HCQ, PDN y MFM. En biopsia intraoperatoria se hace el diagnóstico de timoma (benigno). En 2013 a los 42 años es diagnosticada con Leucemia a linfocitos grandes glandulares diagnosticado por IFT de sangre periférica que informa linfocitos de tipo T con características compatibles con diagnóstico de neoplasma de células T maduras compatible con LLGG.

**HC 3:** Edad 32 años. AP: Prolapso de válvula mitral como secuela de fiebre reumática a los 17 años. LES Y SAF diagnosticado en 2001 a los 16 años. VIH diagnosticado en 2006, en tratamiento antiretroviral desde 2011. Antecedentes Gineco-obstétricos: 5 gestas, 3 abortos espontáneos, 1 óbito fetal, 1 nacido vivo. AF: madre fallecida por cáncer de pulmón. En 2009 diagnóstico de cáncer de mama, se realizó cuadrantectomía y cumplió con 6 meses con RT y PQT.

**HC 4:** fallecida en 2017 a los 77 años. Ex tabaquista, hipotiroidismo, enfermedad celíaca, osteoporosis con fractura de cadera izquierda y húmero derecho, ooforectomía unilateral e histerectomía por miomatosis uterina, colecistectomizada. En 1999 diagnosticada con Síndrome de Sjögren. Diagnóstico de LES en 2004 con debut cutáneo articular. Inicia tratamiento con HCQ y PDN. En 2006 diagnóstico de adenocarcinoma colorectal tratado con resección quirúrgica.

En 2009 diagnóstico de cáncer de mama (carcinoma ductal infiltrante) tratado con mastectomía parcial y linfadenectomía, quimioterapia y radioterapia y hormonoterapia (tamoxifeno), presentando

miocardiopatía tóxica post quimioterapia. AF: madre fallecida por cáncer hepático. Padre, extirpación de pólipos colónicos. Tratamiento de LES: HCQ 200 mg y PDN 5 mg desde el diagnóstico.

**HC 5:** diagnosticada con LES en 2005 con debut cutáneo articular. Sin AF de LES.

En 2013, diagnóstico de cáncer de mama. AP: Carcinoma ductal infiltrante de mama.

Anatomía patológica: ER negativo//EP negativo// HER positividad de membrana completa en más del 30 por ciento de las células tumorales. Tratamiento: Mastectomía radical de mama izquierda.

AGO a destacar: 5 gestas//3 abortos espontáneos// 1 parto vaginal//1 cesárea.

AG: Menarca a los 14 años. Menopausia a los 56 años.

Fecha de último control: 4/7/2017. LES estable. Tto: HCQ 200 mg/día.

**HC 6:** Paciente de sexo femenino de 37 años procedente de Montevideo. Fumadora desde su adolescencia, HTA desde 2012 en tto con Losartan 50 mg/día. Lupus diagnosticado en 2005, a los 28 años. Debut por compromiso articular con título de Ac ANA persistentemente elevados. En ese momento se comenzó tratamiento con Hidroxicloroquina 200 mg/ día hasta que se suspende en 2009 por episodio de toxicidad al fármaco, sin tratamiento hasta 2013. En 2013 Nefropatía Lúpica tipo IV, instaurándose tratamiento con Micofenolato y Metilprednisona.

En julio de 2014 agrega compromiso cutáneo y fotosensibilidad por lo que se inicia tratamiento con Prednisona 5 mg/día. Por deseos de embarazo y no contar con Micofenolato se decide inicio de tratamiento con Azatioprina 50 mg en la 1ª semana, 75 mg la segunda y luego 100 mg/día., Vitamina D, Calcio y Acido Fólico. Se indica control con Oftalmólogo para evaluar la posibilidad de retomar tratamiento con Hidroxicloroquina. En octubre de 2014 la paciente se encuentra sin actividad clínica pero con actividad inmunológica, se retoma tratamiento con Hidroxicloroquina 200 mg/día. En febrero de 2015 se aumenta la dosis de Azatioprina a 150 mg/día.

En marzo de 2017, continua clínicamente estable y se consigue estabilidad inmunológica. Se mantiene tto de LES y se suspende Losartan por planificación de embarazo. Se diagnostica Anemia leve, Normocítica Normocromica leve, sin elementos clínicos de síndrome funcional anémico. Último control en agosto de 2017, se mantiene clínica e inmunológicamente estable. Continúa con

Anemia leve, Normocítica Normocromica, según Hemograma, sin elementos clínicos de síndrome funcional anémico.

Como antecedentes gineco – obstétricos se destacan, menarca a los 16 años; en 2016 un aborto espontáneo en tto con Misoprostol y legrado evacuador complementario, meses después lesión SIN – I por la que se solicitó Colposcopia a fines de 2016. Está siendo controlada por ginecólogo. No se encontró registro de otros datos.

**HC 7:** Paciente de sexo femenino de 34 años, procedente de Cerro Largo. Tabaquista desde 2003, epilepsia en tratamiento farmacológico desde 2005 a 2007.

LES diagnosticado en febrero de 2007 durante puerperio, debut severo con compromiso articular (manos y rodillas), hematológico (anemia hemolítica) y cutáneo. Recibió al diagnóstico 3 bolos de Metilprednisona 1 g/día, Prednisona que continuó disminuyendo progresivamente hasta suspender, e Hidroxicloroquina 200 mg/día.

En octubre de 2007 agrega al tratamiento Azatioprina. Desde 2007 a 2009 pasa un período sin empujes, con registros de proteinuria < 1 g y función renal normal. En 2009 se le realiza una punción biopsica renal en la que se diagnostica nefritis lúpica tipo IV.

Como antecedentes gineco-obstétricos se destaca menarca a los 13 años, ciclos regulares, consumo de ACO, una gesta, un parto vaginal y un recién nacido sano. En 2016 se le realiza un Cono Q por patología de cuello uterino H-SIL con displasia moderada, y en 2017 se toma biopsia de cuello uterino en donde se describe lesión escamosa intraepitelial por HPV (L-SIL).

Actualmente en tratamiento con Micofenolato (MFM) 2 g/día e Hidroxicloroquina 200 mg/día. Como síntomas a destacar artralgias de medianas y grandes articulaciones, artrosis, y astenia.

**HC 8:** Paciente de sexo femenino, 66 años, procedente de Montevideo, hipertensa, tabaquista intensa.

LES diagnosticado en 1986, debut con compromiso cutáneo, articular y hematológico, tratado inicialmente con Hidroxicloroquina y ocasionalmente Prednisona 20 mg/día disminuyendo de forma gradual durante múltiples empujes. En 2007 diagnóstico de SAF, 2 episodios de trombosis venosa profunda, anticoagulada con Warfarina. Actualmente en tratamiento con Hidroxicloroquina 200 mg/día.

Antecedentes gineco-obstétricos de menarca a los 12 años, menopausia a los 52 años, 3 gestas, 2 partos vaginales, 2 recién nacidos vivos sanos, 1 aborto espontáneo y pre-eclampsia durante gestación.

En 2015 PAP informa ASC-US, se realiza colposcopia inadecuada por inflamación y se toma biopsia que informa condiloma con displasia de bajo grado L-SIL.

**HC 9:** Paciente de sexo femenino de 44 años, caucásica. LES diagnosticado en 1992 a los 18 años, debut con compromiso cutáneo, articular y seroso (derrame pericárdico y pleural derecho). Recibió al diagnóstico tratamiento con Prednisona e Hidroxicloroquina 200 mg/día. A partir de 1994 agrega Azatioprina, y corticoides durante empujes de compromiso articular.

Durante 3 años recibe tratamiento por histoplasmosis sistémica con compromiso nasal y laríngeo, desde 2009 a 2011. Durante este período no se registran empujes de LES y es tratada con Hidroxicloroquina 200 mg/día y Prednisona 5 mg/día.

Antecedentes gineco-obstétricos a destacar de menarca a los 12 años, 4 gestas, 3 partos vaginales, 1 cesárea, 4 nacidos vivos sanos, y estado hipertensivo durante embarazo. En 2012 es tratada por condilomas acuminados en vulva con resección por leep. Se registra internación por proteinuria de hasta 4 g en 24 horas y cifras elevadas de PA durante gestación, y es tratada con Prednisona 40 mg/día que disminuye progresivamente hasta 5 mg/día e Hidroxicloroquina.

En 2014 se registra PAP con H-SIL, se toma muestra para biopsia que informa displasia moderada CIN II y se realiza como quirúrgico en 2015. En 2016 se informa PAP con L-SIL, displasia leve CIN I, actualmente en control.

En 2017 se realiza punción biopsica renal que informa glomerulopatía mínima asociada a LES en contexto de empuje dado por síndrome nefrótico, donde es tratada con Prednisona 20 mg/día e Hidroxicloroquina 200 mg/día.

**HC 10:** Paciente de sexo femenino de 33 años, caucásica, procedente de Florida. LES diagnosticado en 2008 a partir de derrame pericárdico y pleural, compromiso cutáneo y articular. Inicia tratamiento con Prednisona 30 mg/día que disminuye gradualmente hasta suspender, e Hidroxicloroquina 400 mg/día. Ha recibido Prednisona en varias ocasiones, en dosis de 40 mg/día que disminuye progresivamente, y actualmente está clínicamente estable tratada con Hidroxicloroquina 200 mg/día.

Antecedentes gineco-obstétricos de menarca a los 14 años, ciclos regulares, 2 gestas, 2 partos vaginales, 1 recién nacido de pre-término a las 33 semanas. Cursa colpocervicitis durante gestación a las 26 semanas, realizándose un PAP en 2009 que informa L-SIL.

**HC 11.** Paciente de sexo femenino de 26 años, estudiante, procedente de Montevideo. LES diagnosticado en 2006 a los 15 años, debut con compromiso articular y hematológico. A los 6 meses se le realiza punción biópsica renal que informa glomerulonefritis proliferativa difusa tipo IV.

Es tratada inicialmente con 3 bolos de Ciclofosfamida y micofenolato MMF por 2 meses. Recibe Prednisona 60 mg/día durante 6 meses e inicia Hidroxicloroquina 200 mg/día. Como complicaciones de la inmunosupresión durante el mismo año se le diagnostica herpes oftálmico y linfopenia. No repitió empujes, actualmente en tratamiento con Hidroxicloroquina 200 mg/día.

Antecedentes gineco-obstétricos de 2 gestas, 1 aborto espontáneo a las 8 semanas y una interrupción voluntaria del embarazo. En 2017 se le realiza colposcopía en la que se toma muestra de biopsia, la que informa condiloma viral con displasia leve L-SIL, actualmente en control

## 8. Referencias:

1. Gayed M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A, Gordon C. Lupus and cancer. *Lupus*. 2009;18(6):479–85.
2. Cairolí E, Espinosa G, Cervera R. Biological therapies in systemic lupus erythematosus. *Ter biológicas en el lupus eritematoso sistémico* [Internet]. 2010;138(7):881–7. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-78549258114&partnerID=40&md5=7d87ea2eb6da4cff16555f7e05e1e403>
3. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR V. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* [Internet]. 2009;18(10):869–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671784>
4. Cairolí E. Puesta al día. Año XXIII N° Med @BULLET Mayo Año XXIII N° [Internet]. 2015 [cited 2017 May 29];46(46):25–36. Available from: [http://tendenciasenmedicina.com/Imagenes/imagenes46/art\\_06.pdf](http://tendenciasenmedicina.com/Imagenes/imagenes46/art_06.pdf)
5. [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_549\\_Lupus\\_SESCS\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_549_Lupus_SESCS_compl.pdf) - Buscar con Google [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: [https://www.google.com.uy/?gws\\_rd=ssl#q=http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_549\\_Lupus\\_SESCS\\_compl.pdf](https://www.google.com.uy/?gws_rd=ssl#q=http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_549_Lupus_SESCS_compl.pdf)
6. Liang J-A, Sun L-M, Yeh J-J, Lin W-Y, Chang S-N, Sung H-C, et al. Malignancies associated with systemic lupus erythematosus in Taiwan: a nationwide population-based cohort study. *Rheumatol Int* [Internet]. 2012;32(3):773–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21193991>
7. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, Joseph L, Boivin JF, Petri M, et al. Cancer risk in systemic lupus: An updated international multi-centre cohort study. *J Autoimmun*. 2013;42:130–5.
8. Bernatsky S, Clarke A, Ramsy-Goldman R. Malignancy and systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2002;4(4):351–8.
9. Goobie GC, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2015;27(5):454–60. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002281-201509000-00006>

10. Zatuschni J, Campbell WN, Zarafonitis CJD. Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar (alveolar cell) carcinoma in scleroderma. *Cancer* [Internet]. 1953 Nov [cited 2017 May 29];6(6):1147–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13106829>
11. Tessier-Cloutier B, Clarke AE, Pineau CA, Keeling S, Bissonauth A, Ramsey-Goldman R, et al. What investigations are needed to optimally monitor for malignancies in SLE ? *Lupus*. 2015;(February):1–7.
12. Tessier Cloutier B, Clarke a E, Ramsey-Goldman R, Wang Y, Foulkes W, Gordon C, et al. Breast cancer in systemic lupus erythematosus. *Oncology* [Internet]. 2013 [cited 2017 May 29];85(2):117–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23887245>
13. Kumar V, Cotran R, Robbins S. *Patología humana* [Internet]. Elsevier; 2013 [cited 2017 May 29]. 125-126 p. Available from: [https://books.google.com.ec/books?id=gtGTaRtupkUC&pg=PA26&dq=celulas+con+procesos+fisiologicos+programados&hl=es&sa=X&ved=0ahUKewikj47W3PXTAhWF4SYKHxzQCb8Q6AEIIDA#v=onepage&q=celulas con procesos fisiologicos programados&f=false](https://books.google.com.ec/books?id=gtGTaRtupkUC&pg=PA26&dq=celulas+con+procesos+fisiologicos+programados&hl=es&sa=X&ved=0ahUKewikj47W3PXTAhWF4SYKHxzQCb8Q6AEIIDA#v=onepage&q=celulas+con+procesos+fisiologicos+programados&f=false)
14. Rozman, C. Farreras C. *Medicina Interna*. In: Farreras-Rozman: *Medicina Interna*. Elsevier; 2012. p. 1017–21.
15. Carmona L, Gabriel R, Ballina J, Laffon A, Grupo de Estudio EPISER. Proyecto EPISER 2000: prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. *Rev Española Reumatol* [Internet]. 2001;28(1):18–25. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-proyecto-episer-2000-prevalencia-enfermedades-15193>
16. NCI. *Comprehensive cancer information - National Cancer Institute* [Internet]. 2015 [cited 2017 May 29]. Available from: <https://www.cancer.gov/>
17. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Foulkes WD, Gordon C, Clarke AE. Breast, ovarian, and endometrial malignancies in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2011;104(9):1478–81. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3101932&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Chen Y-J, Chang Y-T, Wang C-B, Wu C-Y. Malignancy in Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study in Taiwan. *Am J Med* [Internet]. 2010 Dec [cited 2017 Oct 14];123(12):1150.e1-1150.e6. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21183006>

19. Khaliq W, Qayyum R, Clough J, Vaidya D, Wolff AC, Becker DM. Comparison of breast cancer risk in women with and without systemic lupus erythematosus in a Medicare population. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2015 Jun 10 [cited 2017 Oct 14];151(2):465–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957594>
20. Dreyer L, Faurschou M, Mogensen M, Jacobsen S. High incidence of potentially virus-induced malignancies in systemic lupus erythematosus: A long-term followup study in a Danish cohort. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011 Oct [cited 2017 May 29];63(10):3032–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21953088>
21. Walboomers JM, Jacobs M V, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah K V, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* [Internet]. 1999 Sep [cited 2017 Oct 14];189(1):12–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291096-9896%28199909%29189%3A1%3C12%3A%3AAID-PATH431%3E3.0.CO%3B2-F>
22. Raposo A, Tani C, Costa J, Mosca M. Human papillomavirus infection and cervical lesions in rheumatic diseases: a systematic review. *Acta Reum Port*. 2016;
23. 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.
24. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, Hernández-Díaz S, Liu J, Feldman S, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015;74(7):1360–7. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2013-204993>
25. Ni J, Qiu L-J, Hu L-F, Cen H, Zhang M, Wen P-F, et al. Lung, liver, prostate, bladder malignancies risk in systemic lupus erythematosus: evidence from a meta-analysis. *Lupus* [Internet]. 2014;23(3):284–92. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203313520060>
26. Lisnevskaja L, Murphy G ID. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014;
27. D’Cruz D, Khamashta M, Hughes G. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007;

28. Gonzalez LA, Toloza SM, Alarcon GS. Impact of race and ethnicity in the course and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;
29. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2004 Jan [cited 2017 Oct 14];83(1):1–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747764>
30. La 23.<sup>a</sup> edición (2014) | Real Academia Española [Internet]. [cited 2017 Oct 14]. Available from: <http://www.rae.es/diccionario-de-la-lengua-espanola/la-23a-edicion-2014>
31. Alarcón GS, Roseman J, Bartolucci a a, Friedman a W, Moulds JM, Goel N, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: II. Features predictive of disease activity early in its course. LUMINA Study Group. *Lupus in minority populations, nature versus nurture. Arthritis Rheum*. 1998;
32. Pons-Estel GJ, Alarcón GS. Lupus in hispanics: A matter of serious concern. *Cleve Clin J Med*. 2012;
33. Hsu CY, Lin MS, Su YJ, Cheng TT, Lin YS, Chen YC, et al. Cumulative immunosuppressant exposure is associated with diversified cancer risk among 14 832 patients with systemic lupus erythematosus: A nested case-control study. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(4):620–8.
34. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Indonesia [Internet]. HPV Information Centre. 2016. Available from: [www.hpvcentre.com](http://www.hpvcentre.com)
35. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP). Committee Opinion No.675: Management of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2016;
36. Maniar KP, Ronnett BM, Vang R, Yemelyanova A. Coexisting high-grade vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and condyloma acuminatum: independent lesions due to different HPV types occurring in immunocompromised patients. *Am J Surg Pathol*. 2013;
37. Lamos C, Mihaljevic C, Aulmann S, Bruckner T, Domschke C, Wallwiener M, et al. Detection of human papillomavirus infection in patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *PLoS One*. 2016;
38. Skare TL, Rocha BV da. Câncer cervical e de mama em pacientes com lúpus eritematoso

sistêmico. Rev Bras Ginecol e Obs [Internet]. 2014 [cited 2017 Oct 15];36(8):367–71. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v36n8/0100-7203-rbgo-36-08-00367.pdf>

39. Hansen JE, Chan G, Liu Y, Hegan DC, Dalal S, Dray E, et al. Targeting Cancer with a Lupus Autoantibody. Sci Transl Med [Internet]. 2012 Oct 24 [cited 2017 Oct 15];4(157):157ra142-157ra142. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23100628>