rpr REVISTA PARAGUAYA DE REUMATOLOGÍA

Original

FRECUENCIA DE COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ARTRITIS REUMATOIDE DE LA III CÁTEDRA DE CLÍNICA MÉDICA (2014-2016)

César Urizar[1], Nadua Troche[1], Carmen Portillo[2]

[1]Estudiante de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay
[2]Cátedra de Microbiología, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío
05/10/2016
Fecha de aprobación
15/11/2016

Palabras claves
Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Complicaciones infecciosas

Introducción: En las enfermedades autoinmunes sistémicas, la disfunción del sistema inmunológico desempeña un papel central y las infecciones son una de las principales causas de morbimortalidad. El objetivo del trabajo fue determinar la frecuencia de complicaciones infecciosas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Artritis Reumatoide (AR) e identificar los agentes etiológicos más frecuentes.
Materiales y métodos: Estudio retrospectivo de corte transversal que utilizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos de pacientes con el diagnóstico de LES o AR que ingresaron a la III Cátedra de Clínica Médica del Hospital de Clínicas de la FCM-UNA, por una complicación infecciosa desde enero del 2014 a noviembre del 2016.
Resultados: Se incluyeron 33 pacientes, con diagnóstico de LES (63,4 %) y AR (36,4 %). La edad promedio fue de 43,8±18,5 años, el 73 % de los pacientes fueron de sexo femenino. Del total de ingresos, 25/33 (0,75) fueron por una causa infecciosa. En los pacientes con LES, 14/21 (0,66) ingresaron por una infección, así como 11/12 (0,91) de los pacientes con AR. Las infecciones en pacientes con LES fueron en un 78,6 % de los casos de etiología bacteriana, el 21,4 % micótica y el 7,1 % parasitaria. En pacientes con AR el 81,6 % de los pacientes presentó una infección de etiología bacteriana, el 27,2 % micótica, el 8,3 % vírica y el 9,1 % parasitaria. La localización de la infección más frecuente identificada fue la del tracto respiratorio en un 30 % de los casos. El agente bacteriano mayormente aislado fue la *Escherichia coli* y entre los hongos, la *Candida spp*.
Conclusión: En esta casuística, la frecuencia de complicaciones infecciosas que motivaron el ingreso hospitalario en pacientes con LES fue de 0,66 y en AR fue de 0,91. Las infecciones bacterianas y micóticas fueron las más frecuentes, la *Escherichia coli* y la *Candida spp* fueron los agentes etiológicos más frecuentemente aislados.

FREQUENCY OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RHEUMATOID ARTHRITIS OF THE 3RD DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE (2014-2016)

ABSTRACT

Keywords
Lupus Erythematosus, Systemic; Arthritis, Rheumatoid; Infection; Opportunistic Infections

Background: Dysfunction of the immune system plays a key role in systemic autoimmune diseases, and infections are one of the main causes of morbidity and mortality. The objective of this study was to determine the frequency of infectious complications in patients

with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Rheumatoid Arthritis (RA) and to identify the most frequent infectious agents.
Methods: Observational retrospective cross-sectional study, with non-probability sampling of consecutive cases diagnosed with SLE or RA, that were admitted to our service from January 2014 to November 2016.
Results: A total of 33 patients with diagnosis of SLE and RA were included. Average age was 43.82 ± 18.57 years, and 73 % of patients were female. Twenty one had SLE (63.4 %) and 12/33 had (36.4 %) RA. Twenty-five patients (0.75) of these were hospitalized because of infection, 14/21 (0.66) of SLE patients and 11/12 (0.91) of RA patients. In patients with SLE, 78.6 % of infections were bacterial, 21.4 % mycotic, and 7.1 % parasitic. In RA patients, 81.6 % of infections were bacterial, 27.2 % mycotic, 8.3 % viral, and 9.1 % parasitic. Respiratory tract infections were the most common (30 %). The most frequently encountered bacteria and fungi were *Escherichia coli* and *Candida spp.*,respectively.
Conclusion: In this cohort, the frequency of admission for infectious complications was 0.66 in SLE patients and 0.91 in RA patients. The most common infections were bacterial and mycotic, with *Escherichia coli* and *Candida spp.* being responsible for the majority of cases.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
cesarurizar1994@gmail.com
(C. Urizar)

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mediadas por mecanismos inmunes (*immune-mediated inflammatory diseases*, IMIDs) se caracterizan por presentar una disfunción del sistema inmunitario. Entre las IMIDs más frecuentemente estudiadas se encuentran el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y la Artritis Reumatoide (AR). Estos pacientes presentan un riesgo dos veces mayor en relación a la población en general de contraer infecciones, frecuentemente por patógenos intracelulares y oportunistas. Las localizaciones más frecuentes de las infecciones son el tracto respiratorio, la piel y el sistema osteartromuscular. El principal problema que plantean las IMIDs es la dificultad de diferenciar los síntomas y signos clínicos propios de la enfermedad de los de una infección[1,2].

En la AR la infección es el efecto adverso más frecuente en pacientes con terapia inmunosupresora sobre todo la biológica que en los últimos años se ha asociado a un incremento de infecciones en estos pacientes[3].

De forma similar a lo objetivado para la AR, en los pacientes con LES, las infecciones son una de las principales causas de muerte registradas en los últimos años. El uso de glucocorticoides a dosis elevadas y de inmunosupresores (i.e. ciclofosfamida) son dos de los principales factores de riesgo de infecciones en pacientes con LES[4].

En Paraguay, en un estudio realizado en el Instituto de Previsión Social en el 2013, se encontró que un 67,5 % de los pacientes con LES estudiados presentaron complicaciones infecciosas[5]. Cabral et al., publicaron un estudio donde se incluyó una cohorte de pacientes con LES, donde observaron que las infecciones virales (i.e. hepatitis viral) y las parasitarias (i.e. toxoplasmosis) son las infecciones más frecuentes en este tipo de pacientes[6].

El objetivo principal de este estudio fue determinar la frecuencia de complicaciones infecciosas registradas en pacientes con LES y AR ingresados en la III Cátedra de Clínica Médica del Hospital de Clínicas (2014-2016) e identificar sus principales agentes etiológicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo, de corte transversal, con muestreo no probabilístico de casos consecutivos con fichas e historias clínicas de la III Cátedra de Clínica Médica del Archivo Central del Hospital de Clínicas, de pacientes ingresados desde enero del 2014 a noviembre de 2016.

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años que ingresaron al servicio de la III Cátedra de Clínica Médica con diagnóstico de LES o AR.

Criterios de exclusión: Pacientes cuyas fichas clínicas estaban incompletas o con información poco clara.

De los registros clínicos de los pacientes se han recolectado variables demográficas, clínicas y analíticas. Entre estas están: el sexo, la procedencia, la patología autoinmune de base, la complicación infecciosa, la localización de la infección y el agente etiológico de las infecciones.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico Epi Info versión 7. Se expresaron los resultados en porcentajes, medianas con sus rangos intercuartiles y medias con sus correspondientes desviaciones estándar (DE)[7].

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se identificaron a 33 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, 21/33 con LES (63,4 %) y 12/33 (36,4 %) con AR. La edad promedio fue de 43,8 ± 18,5 años, con predominio en el sexo femenino (73 %), y en su mayoría procedentes de Gran Asunción. Las caracteristicas demográficas y clínicas de los pacientes, así como la duración de la internación se presentan en la tabla 1.

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de pacientes con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide del Hospital de Clínicas, III Cátedra de Clínica Médica, 2014-2016 (n=33).

	LES (n=21)	AR (n=12)
Edad* (años)	31 (25-42)	57 (44-68)
Sexo		
Femenino n (%)	17/21 (80,9)	7/12 (58,3)
Masculino n (%)	4/21 (19,1)	5/12 (41,7)
Procedencia		
*Gran Asunción*** n (%)	13/21 (61,9)	6/12 (50)
Interior n (%)	8/21 (38,1)	6/12 (50)
Días de internación†	9,6 ± 5,9	12,8 ± 8,1

*Mediana (rangos intercuartiles). **Incluye las ciudades de San Lorenzo, Fernando de la Mora, Luque, Capiatá, Lambaré, Villa Elisa, Itauguá y Ñemby. †Media (DE).

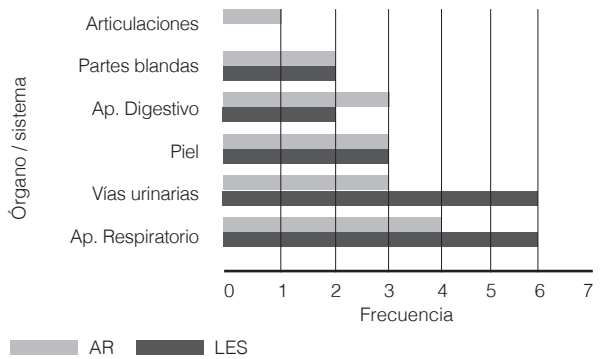

Gráfico 1 Distribución de la población según el órgano o sistema comprometido en pacientes con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide del Hospital de Clínicas, III Cátedra de Clínica Médica, 2014-2016 (n=25).

Del total de ingresos, la frecuencia de infecciones fue de 0,75 (25/33). En los pacientes con LES, 14/21 (0,66) y 11/12 (0,91) con AR, presentaron como motivo de ingreso una infección.

Tabla 2 Agente etiológico de las complicaciones infecciosas detectadas en pacientes con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide del Hospital de Clínicas, III Cátedra de Clínica Médica, 2014-2016 (n=25).

Etiología	LES (n=14)	AR (n=11)	Total*
Bacteriana n (%)	**11 (78,6)**	**9 (81,8)**	**20 (80)**
Escherichia coli	2 (14,3)	1 (9,1)	3 (12)
Aeromonas sobria	0	1 (9,1)	1 (4)
SASM **	1 (7,1)	0	1 (4)
Serratia marcescens	0	1 (9,1)	1 (4)
Streptococcus mitis	0	1 (9,1)	1 (4)
No especificada	8 (57,1)	5 (45,5)	13
Micótica n (%)	**3 (21,4)**	**3 (27,2)**	**6 (24 %)**
Candida spp.	3 (21,4)	3 (27,2)	6 (24 %)
Vírica n (%)	**0**	**1 (8,3)**	**1 (4 %)**
Influenza B	0	1 (8,3)	1 (4)
Parasitaria n (%)	**1 (7,1)**	**1 (9,1)**	**2 (8 %)**
Strongyloides stercoralis	0	1 (9,1)	1 (4)
No especificada	1 (7,1)	0	1 (4)

*El porcentaje acumulado es mayor al 100 % debido a que hubo infecciones mixtas. **SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

En orden decreciente los órganos o sistemas más afectados por una infección fueron: el aparato respiratorio, las vías urinarias y la piel. Presentaron además una infección intrahospitalaria sobreagregada 3/25 pacientes (ver Gráfico 1).

En relación al agente etiológico, las complicaciones infecciosas predominantes fueron las bacterianas y la micótica (ver Tabla 2). Presentaron infecciones mixtas 3/14 pacientes con LES y 3/11 con AR.

DISCUSIÓN

En esta cohorte de pacientes se observó una frecuencia de 0,66 de complicaciones infecciosas en pacientes con LES y 0,91 en AR. En Paraguay, en un estudio previo se encontró que el 67,5 % de los pacientes con LES sufrió una complicación infecciosa[5]. En otro estudio se describe que los pacientes con AR tienen menor susceptibilidad a infecciones en comparación con los individuos con LES[8] debido al tratamiento de base de estos pacientes y de la propia enfermedad, que condicionan una mayor susceptibilidad en estos pacientes.

Los principales órganos y sistemas afectados en los pacientes fueron: aparato respiratorio, vías urinarias y piel en orden decreciente de frecuencias, similar a un estudio publicado sobre la población chilena con estas enfermedades donde observaron estas mismas localizaciones y además constataron que los más frecuentemente afectados fueron los pacientes con LES[9].

Es importante mencionar además que las infecciones ocurren tanto al inicio como en etapas tardías de la enfermedad, entre el 30 % al 60 % de los casos son causa directa de muerte y hasta en un 30 % son motivo de hospitalización[10].

Estudios prospectivos realizados por *University of Toronto Lupus Clinic* (n=363 y con un seguimiento de 5 años) analizaron la frecuencia de infección en pacientes con LES y los factores de riesgo asociados. El 25,6 % de los pacientes tuvo episodios documentados de infección[11] en un periodo de dos años. En este estudio no se valoró la frecuencia de infecciones, sino más bien los casos que motivaron ingreso hospitalario, no obstante es importante recalcar que más de la mitad de los casos ingresados se debe a infecciones adquiridas en la comunidad, lo que puede sugerir la alta frecuencia de estas complicaciones en estos pacientes.

En otro estudio realizado con población española el 15 % de los pacientes con LES se hospitalizó por una causa infecciosa y el 79 % de esas infecciones fue por causa bacteriana, 3 % micótica y 9 % viral[12]. Este estudio, aunque analizaron variables similares, no se puede comparar con nuestra cohorte por el número de pacientes incluidos. Por otro lado, el bajo porcentaje de pacientes ingresados por infección puede deberse a un mejor sistema de salud ambulatorio de los países europeos, que permite una atención más opurtuna y precoz evitando ingresos hospitalarios innecesarios. No obstante, sí coincide con nuestro estudio en relación con la etiología bacteriana como causa principal de enfermedades infecciosas en estos pacientes.

En nuestro estudio los agentes etiológicos más comunes fueron la *Escherichia coli* y la *Candida spp*, que coincide con un estudio publicado sobre el tema[12]. *Serratia* y *Streptococcus* también suelen ser aislados, pero en menor frecuencia en estos pacientes, en el presente estudio ambos agentes fueron hallados en pacientes con AR[11]. En los pacientes con AR son frecuentes las infecciones urinarias, llegando en algunos países al 2 % de incidencia anual y siendo la *Escherichia coli* (52 %) el patógeno aislado con mayor frecuencia[13]. En este trabajo se encontró en ambas patologías autoinmunes, que las infecciones bacterianas estuvieron alrededor del 80 % y las micóticas entre el 20 y 30 % de la población.

En este estudio no se tuvo en cuenta el tratamiento de base, lo que implica una limitación para este trabajo, no obstante se conoce que en los últimos años la utilización de nuevos fármacos como las terapias biológicas en la AR y en el LES conlleva a una mayor comorbilidad asociada sobre todo en relación a las enfermedades infecciosas y parasitarias[14–16].

En un estudio realizado con pacientes con LES tratados con ciclofosfamida, se concluyó que un seguimiento estricto, asociado a la utilización de corticoides en la menor dosis posible, así como el tratamiento enérgico y oportuno de los procesos infecciosos, se puede conseguir un perfil de seguridad aceptable para aquellos pacientes con patologías autoinmunes graves que requieran ser tratados con inmunosupresores como la ciclofosfamida[2]. Esto es importante y necesario de aplicar en nuestro medio, donde la creación de protocolos estrictos de seguiento de pacientes con IMIDs podrían permitir un manejo oportuno de las complicaciones infecciosas evitando los ingresos hospitalarios que aumentan aun más las comorbilidades en pacientes inmunosuprimidos.

CONCLUSIÓN

En esta cohorte la frecuencia de complicaciones infecciosas en los pacientes ingresados por LES y AR es superior a la descrita en otros estudios. Las principales localizaciones de infecciones fueron el tracto respiratorio y el urinario. Las infecciones bacterianas son las más comunes y el agente bacteriano más comúnmente aislado es la *Escherichia coli*. Este estudio servirá de base para la III CCM para crear un protocolo de seguimiento de pacientes con AR y LES de forma ambulatoria y un protocolo de manejo para estos pacientes ingresados a fin de mejorar dichas complicaciones.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Margarita González de Urizar por su apoyo durante la investigación y revisión del manuscrito.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calvo Alén J, Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de diagnóstico y trata-

miento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. Vol. 1a edición. Madrid: Elsevier; 2014.

2. Cavallasca JA, Costa CA, del Rosario Maliandi M, Contini LE, Fernandez de Carrera E, Musuruana JL. Infecciones graves en pacientes con enfermedades autoinmunes tratados con ciclofosfamida. 2015;11(4):221-3.

3. Miranda JV, Pinto Peñaranda LF, Muñoz Grajales C, Márquez Hernández JD, Rodríguez Padilla LM, Velásquez Franco CJ. Infecciones en pacientes con artritis reumatoide: medicamentos moduladores de la respuesta biológica versus fármacos modificadores de la enfermedad. 2014;21:27-34.

4. del Mar Arenas Miras M, Hidalgo Tenorio C, Jimenez Alonso J. Tuberculosis in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Spain's Situation. 2013;9(6):369-72.

5. Paniagua M, Alexandra P, Doldán D, Emilio A, Gaona F, Inés M, et al. Complications in patients with systemic lupus erythematosus. Nac. 2015;7(1):28-31.

6. Cabral MB, Carpinelli M, Giménez V, Rovira C, Ferreira L. Immunological profile, infectious and non infectious disease in Systemic Lupus Eritematosus(SLE) paraguayan patients. Mem Inst Investig En Cienc Salud. 2007;5(2):6-10.

7. Hulley SB, Cummings SR, M.D WSB. Diseño de investigaciones clínicas. Wolters Kluwer Health España/Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 417 p.

8. Nived O, Sturfelt G, Wollheim F. Systemic lupus erythematosus and infection: a controlled and prospective study including an epidemiological group. Q J Med. 1985;55(218):271-87.

9. Enberg GM, Kahn ChM, Goity FC, Villalón SMV, Zamorano RJ, et al. Infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Rev Médica Chile. 2009;137(10):1367-74.

10. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. J Rheumatol. 1995;22(7):1259-64.

11. Gladman DD, Hussain F, Ibañez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2002;11(4):234-9.

12. Muñoz-Grajales C, Velásquez Franco CJ, Márquez Hernández JD, Pinto Peñaranda LF. Hospitalización en lupus eritematoso sistémico: causas, evolución, complicaciones y mortalidad. 2014;21:65-9.

13. Puntis D, Malik S, Saravanan V, Rynne M, Heycock C, Hamilton J, et al. Urinary tract infections in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2013;32(3):355-60.

14. Montoya N, Gómez L, Vélez M, Rosselli D. Costos directos del tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en Medellín, Colombia. Direct Treat-Cost Patients Rheum Arthritis Medellín Colomb Engl. 2011;18:26-33.

15. Ruiz-Montesi nos M d., Hernández-Cruz B, Ariza-Ariza R, Carmona L, Ballina J, Navarro-Sarabia F. Utilización de recursos en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide atendidos en área especializada de reumatología en España. 2005;1:142-9.

16. van Dartel SAA, Fransen J, Kievit W, Dutmer EAJ, Brus HLM, Houtman NM, et al. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. Rheumatol Oxf Engl. 2013;52(6):1052-7.