

Frecuencia de infecciones en los pacientes con patología reumatológica del IAHULA Mérida 2016-2017

José Sampayo¹, Luis Dulcey¹, Hector Moreno¹, Alexis Martheyn¹, Jonathan Pineda¹, William Gonzales¹, Pedro Quijada², Alexis Rosas³, Vicente Rodríguez³, Humberto Riera³

Hospital Universitario de Los Andes Mérida

RESUMEN

Introducción: Las infecciones se ha señalado que son causa de la descompensación de algunas enfermedades del tejido conectivo. **Objetivos:** Describir la frecuencia de infecciones asociadas a las diversas patologías reumatológicas en los pacientes que acuden al Hospital Universitario de Los Andes. **Métodos:** Estudio retrospectivo en el que se revisaron 3 328 historias clínicas pertenecientes a los pacientes del servicio de Reumatología. **Resultados:** La mayor parte de los pacientes eran del género femenino. La principal patología reumatológica fue artritis reumatoide, seguido del lupus eritematoso sistémico, artrosis en 3 lugar y finalmente otras entidades. Las principales infecciones fueron las del tracto urinario, en segunda instancia piel y partes blandas, en tercer lugar neumonías y en último lugar las no incluidas anteriormente. En cuanto al uso de la terapéutica y el tipo de patología reumatológica se encontró significancia estadística P 0,001. En cuanto al tipo de infección y la patología reumatológica en la cual se presentó dicho evento el valor de P fue 0,724. La principal causa de hospitalización en los 4 grupos de pacientes fue debido a causas infecciosas con un valor de P de 0,001. **Discusión:** Las infecciones fueron la principal causa de hospitalización en estos pacientes. La infección es causa de morbimortalidad importante en los pacientes reumatológicos. **Conclusiones:** Se recomienda en base a las observaciones obtenidas en el presente estudio, se evalúen a través de sistemas de estratificación los riesgos para el desarrollo de infecciones en los pacientes reumatológicos y así generar estrategias que disminuyan su frecuencia.

Palabras clave: Enfermedad reumática, infecciones, terapéutica, lupus, artritis reumatoide, artrosis

SUMMARY

Introduction: Infections have been reported to be the cause of the decompensation of some connective tissue

diseases. **Objectives:** To describe the frequency of infections associated with the rheumatological pathologies in patients of the University Hospital of the Andes. **Methods:** Retrospective study in which 3 328 clinical histories belonging to the patients of the Rheumatology service were reviewed. **Results:** Most of the patients were female. The main rheumatological pathology was Rheumatoid Arthritis, followed by Systemic Lupus Erythematosus, Arthrosis in third place and finally other entities. The main infections were those of the urinary tract, secondly skin and soft tissues, thirdly Pneumonia and lastly not previously included. Regarding the use of therapeutics and the type of rheumatological pathology, statistical significance was found P 0.001. Regarding the type of infection and the rheumatological pathology in which the event was presented, the P value was 0.724. The main cause of hospitalization in the 4 groups of patients was due to infectious causes with a p-value of 0.001. **Discussion:** Infections were the main cause of hospitalization in these patients. Infection is an important cause of morbidity and mortality in rheumatological patients. **Conclusions:** It is recommended based on the observations obtained in the present study, the risks for the development of infections in rheumatological patients be evaluated through stratification systems and generate strategies that decrease their frequency.

Key words: Rheumatic disease, infections, therapeutics, lupus, rheumatoid arthritis, arthrosis.

INTRODUCCIÓN

Los procesos infecciosos representan un tema frecuente entre los pacientes que usan esteroides o terapias biológicas indicadas para las colagenopatías tales como artritis reumatoide (AR) o lupus eritematoso sistémico (LES) ^(1,2). Estas implican una gran carga de morbilidad adicional y en ocasiones pueden llegar a ser letales ^(3,4). La diversidad de productos aplicados, especialmente entre las terapias biológicas, junto a los múltiples agentes infecciosos potenciales, ameritan una revisión a gran escala sobre este problema.

¹Residentes Posgrado Medicina Interna ULA Mérida.

²Especialista en Medicina Interna ULA Mérida.

³Especialista en Reumatología ULA Mérida.

Los esteroides, agentes biológicos y las terapias inmunomoduladoras tienen diversos efectos sobre varias líneas celulares del sistema inmune^(5,6). En el caso de los linfocitos inducen depleción, disminución de la proliferación y migración de los linfocitos, limitan la citotoxicidad mediada por las células NK (*natural killers*), disminuyen la producción de linfoquinas (IL-2, FNT α , IL-12 e interferón- γ), alteran la función efectora fagocítica y la respuesta inmune humoral y celular^(7,8). Producen, además, una reducción transitoria de los monocitos, alteran sus propiedades fagocíticas y de muerte por estrés oxidativo, disminuyen la quimiotaxis hacia sitios de inflamación, alteran la formación de óxido nítrico, bloquean la maduración de monocitos a macrófagos e inhiben la producción de citoquinas inflamatorias.

Los glucocorticoides, afectan también la producción de prostaglandinas y la función presentadora de antígenos^(9,10). A pesar de sus innumerables bondades clínicas, favorecen la aparición de diversas infecciones y limitan nuestra capacidad para reconocer las manifestaciones clínicas o radiológicas de éstas últimas. Las infecciones oportunistas asociadas a glucocorticoides aparecen cuando se asegura una dosis umbral. En una revisión sistemática⁽¹¹⁾ se analizaron el riesgo de infecciones en 71 trabajos aleatorizados que evaluaban en forma secundaria este riesgo y lograron estimar un riesgo relativo de 1,6 en forma global (IC 1,3 a 1,9), es decir, aproximadamente 60 % de riesgo adicional. Notablemente, este riesgo aparece cuando se ha acumulado una dosis de 700 mg equivalente de prednisona o cuando un usuario crónico utiliza más 10 mg de este compuesto en forma diaria durante un periodo de 6 a 8 semanas^(12,13). En base a lo anteriormente planteado nos propusimos revisar la frecuencia de infecciones en los pacientes con enfermedad reumatológica de nuestra institución.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se revisaron 3 328 historias clínicas pertenecientes a los pacientes del servicio de Reumatología, a cada paciente se le había documentado durante el seguimiento en consulta la presencia o ausencia de infecciones y de hospitalización o no durante el periodo de estudio enero 2016 a diciembre 2017.

La presencia de infecciones se definió en el caso de infección del tracto urinario como alteraciones en el sedimento urinario tales como presencia de nitritos, leucocituria con bacteriuria o la presencia de piocitos. En el caso de las infecciones de piel y partes blandas se definieron

como celulitis, piodermitis. La neumonía se definió de acuerdo a los criterios de Tillotson⁽¹⁴⁾ como disnea acompañada de tos con expectoración mucopurulenta y fiebre tomada por cualquier vía siendo mayor a 38,5 grados centígrados en presencia de un infiltrado radiológico nuevo compatible con neumonía. Las otras infecciones fueron aquellas que no se encontraron en las categorías previamente descritas tales como neuroinfecciones virales o bacterianas, gastroenteritis de cualquier etiología, infecciones otorrinolaringológicas, infecciones oftalmológicas y artritis séptica esta última diagnosticada por la presencia de alteraciones en el líquido sinovial obtenido por artrocentesis. Dentro de las causas de hospitalización se definieron 2 categorías aquellas atribuidas a infección y las no atribuidas a infección, dentro de estas últimas se consideró durante la recolección de datos la ausencia de medicación como una de las causas de hospitalización en estos pacientes.

Diseño

Los pacientes fueron clasificados por género, grupos etarios en 3 categorías aquellos menores a 45 años, entre 45 y 65 años y finalmente los mayores a 65 años. La muestra fue clasificada por categoría de enfermedad reumatológica, es de resaltar que la condición de todos los pacientes fue diagnosticada por un especialista en reumatología previo al periodo de estudio.

Objetivo General

Describir la frecuencia de infecciones en los pacientes que acuden a la consulta externa de Reumatología del Hospital Universitario de Los Andes en el periodo de enero 2016 a diciembre de 2017.

Objetivos Específicos

- Caracterizar por género y grupos etarios los pacientes con patología reumatológica.
- Describir el uso de terapéutica para el manejo de las patologías reumatológicas en los pacientes integrantes del estudio.
- Describir la frecuencia y el tipo de infecciones por patología reumatológica.
- Describir la causa de hospitalización asociada a patología reumatológica tanto infecciosa como no infecciosa.

Categorías de enfermedad reumatológica

Las categorías de enfermedad reumatológica se definieron como:

- Lupus
- Artritis reumatoide

- Artrosis
- Otras categorías no incluidas en las anteriores

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión en el estudio fueron los siguientes:

- Pacientes quienes no acudieron a consulta durante el tiempo de estudio.
- Pacientes con enfermedad neoplásica concurrente.
- Pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis.
- Pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2.
- Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Neumonía nosocomial.

Análisis Estadístico

Los datos fueron analizados y procesados con Statistical package for social sciences (SPSS-22) en un sistema operativo Windows 10. Para el análisis de las variables cualitativas se determinó frecuencias absolutas y porcentajes, y en las variables cuantitativas se usaron medidas de tendencia central y de dispersión. Las diferencias entre los grupos se analizaron con la prueba Chi cuadrado*, la significancia estadística se consideró para valores de P menores a 0,05.

RESULTADOS

Se evaluaron todas las historias clínicas de los pacientes que pertenecen al servicio de reumatología una vez se aplicaron los criterios

de inclusión y exclusión quedando una muestra de 2 947 pacientes. La distribución y hallazgos fueron los siguientes:

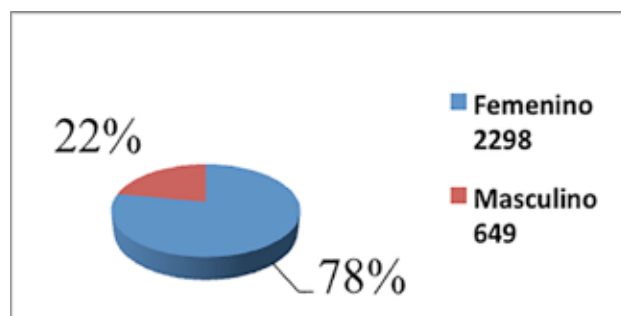


Figura 1. Características de la muestra por género n.2 947.

El mayor porcentaje de pacientes durante la recolección de la muestra corresponden al género femenino con un 78 % (2 298) seguido del género masculino con un 22 % (649) pacientes lo cual concuerda con la frecuencia de presentación de las patologías reumáticas en relación al género ^(15,16).

Tabla 1 Características de la población por edades

Grupos etarios	No--- (%)
Menores a 45 años	1 892 (64,2)
45 a 65 años	764 (25,92)
> 65 años	291 (9,87)
Media	47,7 Años
Moda	34-58 Años
Mediana	49,8 Años

Tabla 2. Medicaciones recibidas, categorías de infecciones y motivo de hospitalización presentados por los pacientes en frecuencias y porcentajes

Variable	Artritis reumatoide n=1 296 (43,9%)	Patologías reumatológicas			Valor de P *
		Lupus n=347 (11,7%)	Artrosis n=259 (8,7%)	Otras n= 1 045 (35,4%)	
		Tratamientos*0,001			
Corticoides	829 (64)	220 (63,4)	165 (63,8)	545 (52,2)	
Inmunomodulador no esteroideo	184 (14,2)	71 (20,6)	57 (22,2)	312 (29)	
Anti TNF	195 (15)	0 (0)	0 (0)	130 (12,5)	
Sin terapéutica	88 (6,7)	56 (16)	37 (14)	58 (6,4)	
		Infecciones presentes*0,724			
Urinaria	773 (59,6)	215 (62)	165 (63,6)	648 (62,1)	
Piel y partes blandas	257 (19,8)	71 (20,6)	47 (18,3)	210 (20,1)	
Neumonía	162 (12,5)	38 (10,8)	30 (11,5)	103 (9,8)	
Otras	104 (8,1)	23 (6,5)	17 (6,6)	84 (8)	
		Motivo de hospitalización*0,001			
Variable	Total de Hospitalizados (n_216) (%)	Total de Hospitalizados (n_347) (%)	Total de Hospitalizados (n_24) (%)	Total de Hospitalizados (n_79) (%)	
No infeccioso	71 (32,87)	39 (11,2)	3 (12,2)	11 (13,8)	
Infeccioso	145 (67,12)	308 (88,8)	21 (87,8)	68 (86,2)	

Como se puede apreciar en la Tabla 1 la mayor frecuencia para grupos etarios correspondió a menores de 45 años con un 64,2 %, le sigue el grupo de 45 a 65 años y finalmente los mayores a 65 años. La media moda y mediana para la muestra fueron; (47,7 Años), (34-58 Años) y 49,8 años respectivamente.

En la Tabla 2 se muestran las frecuencias absolutas y sus respectivos porcentajes (entre paréntesis). Las diferencias entre los grupos se analizaron con la prueba de Chi cuadrado*, la significancia estadística se consideró para valores de P menores a 0,05.

DISCUSIÓN

El principal grupo de pacientes lo constituyó el género femenino y los menores de 45 años, siendo menos frecuentes en los otros grupos etarios infiriendo que dicho hallazgo se corresponde con la menor expectativa de vida de los pacientes reumatológicos^(17,18). El principal grupo de medicamentos recibidos lo constituían los corticoides en las 4 categorías de patologías reumatoideas, seguido de las inmunomoduladores no esteroideos, de tercero en orden de frecuencia se encontraron las medicaciones anti TNF para artritis reumatoide y otras categorías no incluidas en las anteriores, en último lugar se encontraban aquellos pacientes sin tratamiento.

El principal tipo de infección en los 4 grupos de patologías reumatológicas fue la infección del tracto urinario, seguidamente las infecciones de piel y partes blandas, en tercer lugar las neumonías y finalmente las otras categorías no incluidas previamente.

En cuanto al uso de agente terapéutico y el tipo de patología reumatológica se encontró significancia estadística con un valor de P de 0,001. En cuanto al tipo de infección y la patología reumatológica en la cual se presentó dicho evento no existió significancia estadística valor de P de 0,724. La principal causa de hospitalización en los 4 grupos de pacientes fue debido a causas infecciosas con un valor de P de 0,001.

CONCLUSIONES

Finalmente concluimos que el presente estudio demostró que el riesgo de infecciones en los pacientes reumatológicos se sobrepone a los riesgos determinados por la propia enfermedad. La asociación entre enfermedad reumatológica y presencia de infecciones se sobrepone a la población no portadora de colagenopatías⁽¹⁹⁾. Uno de los factores determinantes para la aparición de infecciones en pacientes reumatológicos

son las medicaciones utilizadas siendo mayor para algunos de esos grupos farmacológicos en comparación a otros agentes terapéuticos⁽²⁰⁾. No se evidencio en nuestro estudio algún grado de correlación entre el tipo de infección y la patología reumatológica presentada. Destaca en nuestro estudio que el principal motivo de hospitalización de los pacientes de nuestra muestra correspondió a la presencia de algún proceso infeccioso ello obliga a la necesidad de generar estrategias orientadas a disminuir dichos riesgos.

Conflicto de intereses

Señalamos no presentar ningún conflicto de interés puesto que el presente trabajo fue realizado de manera autónoma sin percibir algún tipo de financiamiento externo al Departamento de Medicina Interna así como el Servicio de Reumatología.

Agradecimientos

Agradecemos a todos los integrantes del equipo que llevo a cabo la realización del presente trabajo así como al personal de estadística del IAHULA quien permitió llevar a cabo tan laboriosa ejecución y muy encarecidamente a la Sociedad Venezolana de Infectología por esta labor ejemplar en pro de la investigación.

REFERENCIAS

1. D Aletaha T, Neogi AJ, Silman J, Funovits DT, Felson CO. Bingham 3rd Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 62 (2010), p.2569-2581 <http://dx.doi.org/10.1002/art.27584>. Medline
2. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology*, 52 (2013), p.53-61 <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes305>. Medline.
3. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP. BSRBR Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: Updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly *Rheumatology*, 50 (2011), p.124-131 <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq242>. Medline
4. Winthrop KL. Infections and biologic therapy in rheumatoid arthritis: Our changing understanding of risk and prevention. *Rheum Dis Clin North Am.* 38 (2012), p.727-745 <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2012.08.019>. Medline
5. Pala O, Diaz A, Blomberg BB, Frasca D. B Lymphocytes in Rheumatoid Arthritis and the Effects of Anti-TNF- α Agents on B Lymphocytes: A Review of the Literature. *Clin Ther.* 2018 May 22. pii: S0149-2918(18)30158-9. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.04.016.
6. Ogawa Y, Yanagisawa K, Ishizaki T, Shimizu H, Mitsui

- T, Ichinose A, et al. Late-onset neutropenia after rituximab therapy in patients with autoimmune thrombotic and hemostatic disorders: A single center analysis. 2017;58(1):42-46. doi: 10.11406/rinketsu.58.42.
7. Marcos M, Fernández C, Soriano A, Marco F, Martínez J A, Almela M, et al. Epidemiology and clinical outcomes of bloodstream infections among lupus patients. *Lupus*. 2011;20:965-971.
 8. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analyses. *Arthritis Res Ther*. 31 (2011).p.R139
 9. Alam J, Jantan I, Bukhari SNA. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother*. 2017;92:615-633. doi: 10.1016/j.biopha.2017.05.055. Epub 2017 Jun 3. Review.
 10. Kelly KA, Michalovicz LT, Miller JV, Castranova V, Miller DB, O'Callaghan JP. Prior exposure to corticosterone markedly enhances and prolongs the neuroinflammatory response to systemic challenge with LPS. *PLoS One*. 2018 Jan 5;13(1):e0190546. doi: 10.1371/journal.pone.0190546.
 11. Stuck A E, Minder C E, Frey F J. Risk of complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis*. 1989;11:954-963.
 12. Salmon-Céron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:616-623.
 13. Hoes J N, Jacobs J W, Verstappen S M, Bijlsma J W, van der Heidjen G J. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: A meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1833-1838.
 14. Llop CJ, Tuttle E, Tillotson GS, LaPlante K, File TM Jr. Antibiotic treatment patterns, costs, and resource utilization among patients with community acquired pneumonia: A US cohort study. *Hosp Pract (1995)*. 2017 Feb;45(1):1-8. doi: 10.1080/21548331.2017.1279012.
 15. Ledingham JM, Snowden N, Rivett A, Galloway J, Ide Z, Firth J, et al. Patient- and clinician-reported outcomes for patients with new presentation of inflammatory arthritis: Observations from the National Clinical Audit for Rheumatoid and Early Inflammatory Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Feb;56(2):231-238. doi: 10.1093/rheumatology/kew309.
 16. Kumar BS, Suneetha P, Mohan A, Kumar DP, Sarma KVS. Comparison of Disease Activity Score in 28 joints with ESR (DAS28), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) & Routine Assessment of Patient Index Data with 3 measures (RAPID3) for assessing disease activity in patients with rheumatoid arthritis at initial presentation. *Indian J Med Res*. 2017 Nov;146(Supplement):S57-S62. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_701_15
 17. Giollo A, Bissell LA, Buch MH. Cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis prescribed disease modifying anti-rheumatic drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Jun 6. doi: 10.1080/14740338.2018.1483331.
 18. Chen YR, Hsieh FI, Chang CC, Chi NF, Wu HC, Chiou HY. The effect of rheumatoid arthritis on the risk of cerebrovascular disease and coronary artery disease in young adults. *J Chin Med Assoc*. 2018 May 31. pii: S1726-4901(18)30119-9. doi: 10.1016/j.jcma.2018.03.009.
 19. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases *Ann Rheum Dis*. 70 (2011), pp. 414-422 <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.137216>. Medline
 20. Kang EH, Liao KP, Kim SC. Cardiovascular safety of biologics and JAK inhibitors in patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 May 30;20(7):42. doi: 10.1007/s11926-018-0752-2.