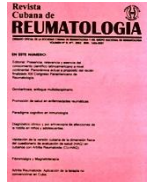


Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XVI Número 3, 2014 ISSN: 1817-5996

www.revreumatologia.sld.cu



ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Complicaciones infecciosas en la artritis reumatoide durante una década en el Centro de Reumatología

Infectious complications in the rheumatoid arthritis during one decade in the Rheumatology Center

Ortiz Concepción Neise*, Torres Lima Ana María**, Hernández Cuellar María Victoria***, Fernández Zamora Omar****

*Ingeniera química

** MSc. Especialista de 2do. Grado en Inmunología

*** MSc. Especialista de 1er Grado en Inmunología,

**** MSc. Especialista de 1er Grado en Reumatología y Medicina General Integral

Centro de Reumatología. Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre. Facultad de Ciencias Médicas 10 de Octubre. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide es una afección que se caracteriza por un riesgo aumentado de presentar complicaciones infecciosas. Varios son los mecanismos que inciden en este proceso, pero sin duda alguna el mismo mecanismo etiopatogénico de la enfermedad y las complicaciones derivadas del uso de medicamentos para su control ocupan un papel preponderante.

Objetivo: Describir las complicaciones infecciosas más frecuentes de la artritis reumatoide en nuestro medio.

Métodos: Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo en el centro de reumatología del Hospital Docente Clínico Quirúrgico de 10 de Octubre en el período comprendido entre enero 2001 y diciembre del 2011. La muestra estuvo formada por 114 pacientes que cumplieron con los criterios del Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de artritis reumatoide y que presentaron complicaciones infecciosas.

Resultados: Predomino el sexo femenino en el 80.7 % de los pacientes estudiados, el grupo de edades con mayor representación fue el de 45 a 54 años con 30 pacientes (26.3 %). Las infecciones fueron más frecuentes en pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad. Predominaron las infecciones dermatológicas, genitourinarias y respiratorias y los microorganismos más frecuentes fueron la *Cándida Albicans*, *Staphylococcus Aureus* y *Giardia Lambia*.

Conclusiones: La artritis reumatoide es una enfermedad que se asocia frecuente a procesos infecciosos donde destacan los dermatológicos, genitourinarios y respiratorios

Palabras Clave: artritis reumatoide, complicaciones infecciosas, gérmenes oportunistas

ABSTRACT

Introduction: The rheumatoid arthritis is an affection that is characterized by an increased risk of presenting infectious complications. Several they are the mechanisms that impact in this process, but without a doubt some the same mechanism etiopatogénico of the illness and the derived complications of the use of medications for their control occupy a preponderant paper.

Objective: To describe the most frequent infectious complications in the arthritis reumatoidea in our means.

Methods: I study descriptive, longitudinal and retrospective in the Rheumatology Center of the Hospital Educational Clinical Surgical de10 of October in the period understood among January 2001 and December of the 2011. The sample was formed by 114 patients that fulfilled the approaches of the American College of Rheumatology for the diagnosis of rheumatoid arthritis and that they presented infectious complications.

Results: I prevail the feminine sex in 80.7 % of the studied patients, the group with more representation the one went from 45 to 54 years with 30 patients (26.3 %). The infections were more frequent in patient with bigger time of evolution of the illness. The infections dermatological prevailed, genitourinary and breathing and the most frequent microorganisms were the *Candida Albicans*, *Staphylococcus Aureus* and *Giardia Lambia*.

Conclusions: The rheumatoid arthritis is an illness that associates frequent to infectious processes where they highlight the dermatologic, genitourinary and breathing

Keywords: rheumatoid arthritis, sepsis opportunists, infectious complications, germs opportunists

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria de causa desconocida, crónica y en ocasiones sistémica. Tiene un espectro muy amplio y variado, que abarca desde las formas más leves de la enfermedad que precisan escaso tratamiento y compatibles con una vida completamente normal, hasta las formas más graves de la misma que pueden llegar a acortar la esperanza de vida del paciente dado que, sobre todo en procesos de larga duración como en la mayoría de enfermedades crónicas que afectan al aparato músculo-esquelético, existe probabilidad de que surjan complicaciones secundarias.^{1,2}

Aproximadamente 1 % de la población mundial está afectada por la misma siendo las mujeres tres veces más propensas a la enfermedad que los hombres. La aparición suele ocurrir entre los 40 y 50 años de edad, sin embargo, puede aparecer a cualquier edad. Su etiología permanece incierta, aunque una serie de factores genéticos, infecciosos, ambientales y hormonales estarían implicados en una compleja red de interacciones que propician la formación de autoanticuerpos responsables de llevar a cabo el daño articular y sistémico. Se diagnostica fundamentalmente por los signos y síntomas clínicos, así como con ciertos exámenes de laboratorio, incluyendo el factor reumatoide y la radiografía. Existen una amplia gama de medicamentos que se usan para lograr el adecuado control de la misma.²⁻⁴

En los últimos años la adquisición de un mayor conocimiento en los mecanismos celulares y moleculares, junto a la aplicación de la moderna biotecnología, han aportado nueva información acerca de los factores de riesgo hereditarios, de la inmunopatogénesis subyacente y de la heterogeneidad de la enfermedad relacionada con las manifestaciones tanto localizadas como sistémicas. Gracias a todo este nuevo

conocimiento se han desarrollado nuevas terapias y nuevas estrategias terapéuticas, dirigidas hacia dianas moleculares específicas, que permiten un control eficaz de formas de la enfermedad muy activas y rápidamente progresivas. Sin embargo, el coste de esta eficacia se paga en ocasiones con el precio de los efectos adversos, muy variados, pero especialmente con la tendencia a favorecer una serie de procesos infecciosos de diferente impacto y consecuencias que enlaza a la AR con las enfermedades infecciosas y sus microorganismos patógenos.^{3,4}

Las infecciones oportunistas se encuentran entre las complicaciones más frecuentes en estos pacientes. Los mecanismos fundamentales por los que esto ocurre son:

- La presencia de una inmunosupresión debido al tratamiento farmacológico de la enfermedad.
- Una inmunodeficiencia secundaria a los mecanismos inmunológicos que están alterados por la patogenia de la enfermedad los cuales participan en respuestas de reconocimiento de antígenos propios desplazando el equilibrio de la respuesta inmunológica hacia la autoinmunidad.

El desarrollo de nuevas terapias biológicas, intentan contrarrestar los mecanismos patogénicos naturales de la enfermedad. Sin embargo, se ha producido un notable aumento de procesos infecciosos, algunos de gravedad, relacionados con su utilización. Las potenciales complicaciones infecciosas asociadas al uso de estos fármacos son motivo de consulta frecuente para microbiólogos clínicos e infectólogos.^{5,6}

Teniendo en cuenta que las complicaciones infecciosas se pueden presentar frecuentemente en el curso de la AR, la incidencia de esta afección en la población cubana y los

escasos estudios realizados en nuestro país sobre este tema es que decidimos realizar este trabajo en el Centro de Reumatología con el objetivo de describir las complicaciones infecciosas en pacientes con AR en el periodo comprendido entre enero 2001 y diciembre 2011.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo del comportamiento de las complicaciones infecciosas, en los pacientes con diagnóstico de AR ingresados en el centro de reumatología en el período comprendido entre enero del 2001 y diciembre del 2011.

El universo estuvo constituido por los pacientes con diagnóstico de AR ingresados en el centro durante el periodo antes mencionado.

La muestra quedó formada por los pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1987 para esta enfermedad y que a su vez presentaron complicaciones infecciosas.⁷

A cada paciente se le confeccionó una encuesta que nos permitió conocer unas series de variables socio demográficas y clínicas (anexo 1). Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa informático SPSS 11.0.

RESULTADOS

Tabla 1. Análisis de variables sociodemográficas. Centro Reumatología. 2001-2011

Características	Muestra Total 114 pacientes con criterios diagnósticos de AR
Grupos de edad (años)	
15-24	2 (1,7 %)
25-34	6 (5,3 %)
35-44	23 (20,2 %)
45-54	30 (26,3 %)
55-64	28 (24,6 %)
65 y mas	25 (21,9 %)
Sexo	
Masculino	22 (19,3 %)
Femenino	92 (80,7 %)
Tiempo de evolución	
Menor de 10 años	41 (36,0 %)
10 años o más	73 (64,0 %)

Al analizar las variables sociodemográficas obtuvimos que el grupo de edades más significativo fue el de 45 a 54 años, que el 80,7 % de los pacientes corresponden al sexo femenino y

que en el grupo estudiado predominaron los pacientes con más de 10 años de evolución.

Tabla 2. Distribución de pacientes según localización del proceso séptico. Centro Reumatología. 2001-2011

Localización	Número	Por ciento
Dermatológicas	47	41,2 %
Genitourinarias	29	25,5 %
Respiratorias	19	16,7 %
Gastrointestinales	13	11,4 %
Otra localización	6	5,2 %
Total	114	100 %

Al estudiar la localización de las infecciones destacan 47 pacientes con infecciones dermatológicas, siendo este el mayor porcentaje (41,2 %), le siguieron por orden decreciente las infecciones genitourinarias, respiratorias, gastrointestinales y otras las que se presentaron en el 25,5 %, 16,7 %, 11,4 % y 5,2 % respectivamente.

Tabla 3. Distribución de pacientes según resultado de exámenes microbiológicos. Centro Reumatología. 2001-2011

Ex. Microbiológico	Número	Por ciento
Positivo	51	44,7 %
Negativo	35	30,7 %
No realizado	28	24,6 %

En la tabla 3 se muestran los resultados obtenidos de los estudios microbiológicos, comprobándose que de los 114 pacientes estudios, a 86 se le realizó cultivos microbiológicos, (75,4 %). De ellos fueron positivos 51 pacientes lo que representó el 44,7 % de la muestra y resultaron negativos 35 pacientes para un 30,7 %. Solamente 28 casos no tenían realizado estudio microbiológico (24,6 %).

Tabla 4. Distribución de pacientes según tipo de germen. Centro Reumatología. 2001-2011

Tipo de Germen	Número	Por ciento
Cándida Albicans	15	29,4 %
Staphylococcus Aureus	11	21,6 %
Giardia Lambia	7	13,7 %
Entamoeba Histolytica	6	11,8 %
Escherichia Coli	6	11,8 %
Trichomona Vaginalis	5	9,8 %
Klebsiella	1	1,9 %

Los gérmenes que tuvieron un mayor porcentaje de identificación fueron la *Cándida Albicans*, el *Staphylococcus Aureus* y la *Giardia Lambia* los que se aislaron en el 29,4 %, 21,6 %, 13,7 % respectivamente. Otros gérmenes como la *Entoameba Histolytica*, la *Escherichia Coli*, la *Trichomona Vaginalis* y la *Klebsiella*. También fueron identificados pero en menor por ciento.

DISCUSIÓN

La AR es una enfermedad que afecta fundamentalmente al sexo femenino y en edades comprendidas entre 40 y 60 años, varios son los estudios, tanto nacionales como extranjeros que confirman esta afirmación, nuestro trabajo al presentar un franco predominio del sexo femenino y tener como rango de edades de mayor frecuencia el comprendido entre 45 y 54 años, comparte similitud con los antes mencionados.^{8,9}

La gran mayoría de los pacientes estudiados fueron del sexo femenino, porcentaje que coinciden con los encontrados por otros autores donde plantean que las mujeres son tres veces más propensas a la enfermedad que los hombres, pues se le atribuye el papel que juegan las hormonas femeninas en este tipo de enfermedades autoinmunes, por lo tanto esa mayor prevalencia a padecer la enfermedad, se refleja de manera igual cuando aparecen las complicaciones de la AR.⁸⁻¹¹

Los pacientes con complicaciones infecciosas tuvieron un incremento progresivo en el grupo de mayor tiempo de evolución de la enfermedad, elemento no señalado en otros estudios. Se infiere que a mayor tiempo de evolución de la enfermedad, hay una mayor susceptibilidad a padecer complicaciones infecciosas y de otra índole, lo que podría atribuirse a un mayor deterioro del sistema inmunológico en sus funciones de defensa contra microorganismos patógenos por una disregulación del sistema inmune responsable de las manifestaciones de la enfermedad.⁸⁻¹¹

Pudiera considerarse el hecho, que para controlar las manifestaciones autoinmunes, el tratamiento farmacológico habitual en todos los pacientes va encaminado hacia la inmunosupresión. Esta inmunosupresión incluye medicamentos convencionales a todos los pacientes con AR como los esteroides y a muchos de ellos, se les adicionan otros inmunosupresores a expensas de drogas citotóxicas en bajas dosis, fundamentalmente *methotrexato*, *aziatioprina*, *ciclofosfamida* entre otros, que producen una inmunosupresión no selectiva, para aquellos clones de células que están produciendo respuestas autoinmunes, responsables de las manifestaciones clínicas. Esta inmunosupresión mantenida en el tiempo, provoca inhibición de todas las funciones del sistema inmune, incluyendo aquellas respuestas que van encaminadas a la defensa contra los microorganismos que

producen infecciones, lo que pudiera explicar la alta frecuencia de sepsis en los pacientes con tratamiento inmunosupresor.^{10,11}

Las infecciones más frecuentes según su localización después de las dermatológicas fueron, las genitourinarias y las respiratorias lo que coincide con lo referido en otros estudios.^{12,13}

El estudio microbiológico, no se les realizó a 28 pacientes. Probablemente en estos casos, influyeron factores como la no indicación del examen complementario en el momento apropiado por parte del profesional de la salud de asistencia y la pobre percepción general de la importancia de vigilar el estado de inmunosupresión crónica, que se produce en estos pacientes por su tratamiento habitual que no es selectivo, ya que lamentablemente afecta a todo el sistema inmunológico y por ello surgen complicaciones infecciosas.

Los gérmenes que con mayor frecuencia fueron aislados en los cultivos realizados fueron la *Cándida Albicans*, *Staphylococcus Aureus*, *Giardia Lambia*, *Entoameba Histolytica* y *Escherichia Coli*, aunque otros como la *Trichomona Vaginalis* y la *Klebsiella* también fueron identificados

La *Cándida Albicans* produce enfermedad cuando las defensas naturales son afectadas por algún factor predisponente como diabetes, tratamientos prolongados con corticoides entre otros. La candidiasis es una de las micosis más frecuentemente observadas en estos pacientes con AR, particularmente en la categoría de infecciones oportunistas y es una enfermedad cosmopolita muy frecuente en todo el mundo de ahí la importancia de su rápida detección. Los resultados obtenidos coinciden con los encontrados en otros estudios que aseveran esta afirmación.^{10,13}

El *Staphylococcus Aureus* es un microorganismo patógeno altamente desarrollado desde el punto de vista evolutivo y muy eficiente para colonizar huesos y articulaciones humanas, para ello expresa numerosas proteínas de superficie que median la adherencia a diferentes componentes de la matriz ósea como la fibronectina, laminina, colágeno y sialoglicoproteínas óseas. También lo encontramos en otras infecciones en articulaciones. Este hallazgo se corresponde con lo acertado en la literatura revisada donde se plantea que el agente etiológico más frecuentemente implicado en casos de artritis séptica es el *Staphylococcus Aureus*.^{14,15}

En el caso de la *Giardia Lambia* hay que destacar que está ampliamente distribuida en todas las latitudes y continentes. Es una parasitosis frecuente en regiones tropicales, especialmente en niños.¹⁶

La Entamoeba Histolytica: es un protozoo parásito del aparato digestivo del hombre, específicamente del intestino grueso, considerado como la única especie patógena dentro de las amebas parásitas que afectan este sistema. La infección del hombre por Entamoeba Histolytica se define como amebiasis, un factor que puede inducir el cambio del estado del portador sano hacia la enfermedad invasiva es el tratamiento con corticosteroides u otros medicamentos inmunosupresores.¹⁶

La Escherichia Coli es la enterobacteria que más frecuentemente se identifica como causa de infecciones extraintestinales. Entre las infecciones más frecuentes están las infecciones del tracto urinario donde son más comunes en mujeres por la corta longitud de la uretra. Otros estudios relacionan a este tipo de bacteria colonizando intestino y tractus urinario junto a anticuerpos antibacteriana y factor reumatoideo en la artritis inflamatoria de desarrollo temprano y permiten respaldar el papel que tienen en la etiología de la AR y en la respuesta del huésped contra las bacterias.¹⁷

CONCLUSIONES

Las infecciones más frecuentemente detectadas fueron las dermatológicas, genitourinarias y respiratorias, las cuales se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes con tiempo de evolución mayor de 10 años. Los microorganismos más frecuentes que se diagnosticaron fueron Cándida Albicans, Staphylococcus Aureus y Giardia Lambia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta Hernández R, Castell Pérez C, Hernández Duarte MJ, Pernas González A. Comorbilidad y mortalidad en una cohorte de pacientes cubanos con artritis reumatoide. *Rev cubana med [revista en Internet]*. 2009 Jun [citado 25 febrero 2014];48(2):1-12. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v48n2/med04209.pdf>
2. Mc Innes IB, Schtt G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(35):2205-19.
3. Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *Am. Juan*. 2007;120(11):936-9.
4. Mejía-Vallejo J, Román M, Amador J, Calixto LF, Iglesias-Gamarrá A, Restrepo JF. Artritis séptica bilateral de rodillas asociada a injerto vascular en paciente inmunocompetente. *Rev. Colomb.Reumatol. [revista en Internet]*. 2008 Jan [citado 25 febrero 2014];15(1):50-3. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232008000100005&lng=en
5. Martínez-Rey C, Rodríguez-Framil M. Artritis séptica por *Pseudomonas aeruginosa* de la articulación temporomandibular en un paciente joven sin otitis externa maligna. *Rev. méd. Chile [revista en Internet]*. 2011 Ene [citado 12 enero 2014];139(1):126-7. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000100018&lng=es
6. Merino R, de Inocencio J, García-Consuegra J. Diferenciación de sinovitis transitoria y artritis séptica de cadera con criterios clínicos y ecográficos. *In Anales de Pediatría*. 2010;73(4):189-93.
7. Ulibarrena N, Andrés C, Bernaola E, Herranz M, Moreno L, García S. Artritis séptica de cadera por *Haemophilus influenzae* tipo F en la infancia: a propósito de un caso. *Anales Sis San Navarra [revista en Internet]*. 2013 Abr [citado 14 enero 2014];36(1):163-6. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272013000100024&lng=es
8. Prada-Hernández D, Molinero-Rodríguez C, Martell-Sarduy R, Gómez-Morejón J, Guibert-Toledano M, Hernández-Cuellar I, Suarez-Martin R, Gil-Armenteros R. Estudio descriptivo de la actividad clínica y utilización de los fármacos modificadores de enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide en el Centro de Reumatología. *Revista Cubana de Reumatología [revista en Internet]*. 2013 [citado 25 febrero 2014];14(20):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/10>
9. Belkhir L, Rodriguez-Villalobos H, Vandercam B, Marot JC, Cornu O, Lambert M, Yombi JC. Pneumococcal septic arthritis in adults: clinical analysis and review. *Acta Clin Belg*. 2014;69(1):40-6.
10. Harris J, de Haro SA, Master SS, Keane J, Roberts EA, Delgado M, et al. T helper 2 cytokines inhibit autophagic control of intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. *Immunity*. 2008;27(3):505-17.
11. Gómez Rodríguez N, Ibáñez Ruán J, González Pérez M. Artritis séptica por *Listeria monocytogenes* sobre rodilla protésica en una paciente con artritis reumatoide y macroglobulinemia de Waldenström. *An. Med. Interna (Madrid) [revista en Internet]*. 2006 Jun [citado 14 enero 2014];23(6):276-8. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021271992006000600007&lng=es
12. Curtis JR. Risk of serious bacterial infection among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alfa antagonists. *Arth and Rheumat*. 2009;56(4):1125-33.
13. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta analyses of randomized placebo-controlled trial. *Ann Dis*. 2009;68(1):25-32.

14. Fazili T, Sharngoe C, Javaid W. An 86-year-old man with septic arthritis of the knee. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* Spring. 2014;25(1):18-9. <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/30>
15. Prada-Hernández D, Rosabal-Callejas N, Molinero-Rodríguez C, Gómez-Morejón J, Hernández-Cuellar I, López-Mantecón A, Rodríguez-Milera J, Méndez-Rodríguez J, Pereira-Torres J, Hernández-Casaña P, Ávila-Albuérne Y. Artritis Reumatoide: beneficios clínicos observados en pacientes tratados con anticuerpo monoclonal Itolizumab. (T1h mAB), 2 años después de recibir tratamiento. *Revista Cubana de Reumatología [revista en Internet].* 2013 [citado 25 febrero 2014];13(17):[aprox. 9 p.]. Disponible en:
16. Gjertsson I, Lagerquist MK, Kristiansson E, Carlsten H, Lindholm C. Estradiol ameliorates arthritis and protects against systemic bone loss in *Staphylococcus aureus* infection in mice. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):76-83.
17. Newkirk MM, Zbar A, Baron M, Manges AR. Distinct bacterial colonization patterns of *Escherichia coli* subtypes associate with rheumatoid factor status in early inflammatory arthritis. *Rheumatology.* 2010;49(7):1311-316.

Los autores refieren no tener conflicto de intereses

Recibido: 12 de marzo de 2014

Aprobado 18 de junio de 2014

Autor de la correspondencia: *Dra. Ana María Torres Lima*. E-mail: amtl@infomed.sld.cu

Centro de Reumatología, Calzada de 10 de Octubre No 122 esquina Agua Dulce. Cerro. La Habana, Cuba.

ANEXOS

Anexo 1 Ficha general utilizada en el estudio

Nombre y apellido: _____

Edad: _____

Sexo: Masculino _____ Femenino _____

Raza: Blanca _____ No Blanca _____

Tiempo de evolución de la enfermedad:

Menor de 1 año _____ de 1 a 5 años _____ mayor de 5 años _____

Tratamiento actual: Medicamento y dosis utilizada:

Localización del proceso infeccioso:

Co morbilidad Asociada _____

Cultivo realizado: Si _____ No _____

Resultado del Cultivo (germen aislado): _____

Tratamiento para proceso infeccioso: Medicamento, dosis y días de utilización: