

11244

5  
20J

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE POSTGRADO



FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE INFECCIONES EN PACIENTES  
MEXICANOS CON ARTRITIS REUMATOIDE  
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL TITUTLO DE  
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA PRESENTA:

DRA. BLANCA ESTELA HERNANDEZ CRUZ ✓

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:  
DR. DONATO ALARCON SEGOVIA

TUTOR DE TESIS:  
DR. MARIO HUMBERTO CARDIEL RIOS  
ASESORES:  
DR. JORGE CARLOS ALCOCER VARELA  
DR. ANTONIO RAFAEL VILLA ROMERO.

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**A MARIO:**

**GRACIAS**

## INDICE

I.- ANTECEDENTES	3
II.- OBJETIVOS	6
III.- HIPOTESIS	7
IV.- MATERIAL Y METODOS	8
1.- Diseño	
2.- Descripción de población y muestra	
3.- Diagnóstico de infección	
4.- Diagnostico de desnutrición	
5.- Hoja de recolección de datos	
V.- ANALISIS ESTADISTICO	13
VI.- RESULTADOS	14
VII.- DISCUSION	24
VIII.- CONCLUSIONES	29
IX.- TABLAS	30
X.- GRAFICAS	31
XI.- APENDICES	32
XII.- BIBLIOGRAFIA	36

## 1.- ANTECEDENTES

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica y heterogénea de etiología desconocida y distribución universal (1, 2). En la población adulta se estima una prevalencia del 1% (3, 4). En México, las estadísticas son escasas. Un estudio en Monterrey, Nuevo León reporta una prevalencia similar (5) a la informada en la literatura extranjera.

En la década de los ochentas se consideró a la AR como una enfermedad de curso benigno (6, 7). Actualmente este concepto ha cambiado, se conoce que estos pacientes tienen mayor morbilidad y mortalidad con un importante impacto económico y social en el paciente, su familia y la comunidad (8). Se calcula que los pacientes con AR acuden 4 veces más al médico, tienen tasas de hospitalización del doble y gastan el triple de recursos económicos en atención médica cuando se comparan con la población general, estratificada por edad y sexo, que no padece AR ni otras condiciones co-mórbidas (9).

Las tasas de supervivencia de los pacientes con AR principalmente de aquellos que se atienden en grandes centros de referencia son menores que las de la población general (2, 10). Pincus, en 1988 calculó en pacientes con AR de Estados Unidos de América una tasa de mortalidad global del 18% a 5 años (12% para AR seronegativa y 40% para la forma seropositiva), cifra que fue casi el doble de la mortalidad esperada (11).

Las principales causas de muerte en pacientes con AR son cardiovasculares, neoplásicas, infecciosas, renales y gastrointestinales y en menor grado la AR es causa de mortalidad (12, 13, 14, 15). Estos datos son similares a los obtenidos por Orozco-Alcala y colaboradores en pacientes mexicanos con AR (16). Las infecciones son la principal causa de muerte en pacientes con AR en series de autopsias (14). La tasa de mortalidad atribuida a infección en sujetos con AR no ha cambiado con el tiempo, en 1953 fue del 14% y en 1986 del 13% (2, 8); mientras que la correspondiente a la población general de Estados Unidos de América fue de 9.4% (11).

Las causas de la morbi-mortalidad debida a patología infecciosa son diversas. Se conoce que el padecimiento reumático condiciona alteraciones en la inmunidad que podrían favorecer el desarrollo de infección, principalmente cutánea y articular (17, 18, 19). A esto se añaden las alteraciones que provocan la mayoría de los medicamentos de uso antirreumático sobre los mecanismos de defensa inespecíficos y específicos (20, 21). Dentro estos fármacos destacan esteroides (22, 23, 24, 25) y metotrexate (26, 27, 28, 29, 30). Sin embargo, estudios retrospectivos de casos y controles no han mostrado mayor susceptibilidad a las infecciones entre pacientes con AR, osteoartritis y diversos reumatismos localizados (31, 32). No obstante, es un hecho inegable el reporte de numerosas series de casos de pacientes con AR que cursan con infecciones de todo tipo, dentro de las que destacan: 1) infecciones similares a las de la población general (14, 32). 2) Infecciones en sitios

especificos como articulaciones (17, 18, 33), vias urinarias (34), postquirúrgicas (35, 36) y 3) infecciones graves, poco comunes (19) o por agentes oportunistas: Pneumocystis carinii, (37, 38, 39) nocardiosis (40), herpes zoster (41, 42, 43) y otros (44) generalmente en asociación con el empleo de inmunosupresores.

En nuestro país no existe información disponible acerca del número, tipo y frecuencia de las infecciones en pacientes con AR. Es posible que en México estos enfermos tengan una prevalencia elevada de infecciones y que quizá estas sean de mayor gravedad al considerar el contexto socioeconómico y cultural.

La intención del estudio es caracterizar las infecciones en pacientes con AR que acuden a la consulta externa del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ), con el fin de determinar factores de riesgo o predisponentes, sobre todo aquellos susceptibles de ser corregidos.

## II.- OBJETIVOS

1.- Conocer la incidencia de infecciones en pacientes mexicanos con AR.

2.- Identificar el tipo, sitio y gravedad de las mismas.

3.- Identificar los factores de riesgo para el desarrollo, recurrencia y gravedad de las infecciones.



#### IV.- HIPOTESIS

Los siguientes factores condicionan el desarrollo de infecciones en pacientes con AR:

- 1.- Bajo nivel de educación.
- 2.- Clase funcional avanzada.
- 3.- Tiempo de evolución de la enfermedad.
- 4.- Dosis y tiempo de duración del tratamiento con esteroides.
- 5.- Dosis y tiempo de duración de otros inmunosupresores.
- 6.- Asociación de dos o más fármacos de 2ª línea con esteroides.
- 7.- Comorbilidad.

#### IV.- PACIENTES, MATERIAL, Y METODO

##### 1.- Diseño.

Observacional, retrospectivo, de casos y controles, anidado en una cohorte.

##### 2.- Descripción de la población.

Se seleccionó a los pacientes con diagnóstico de AR de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (CAR) de 1987 (45) que de modo subsecuente acudieron a la consulta externa del departamento de Inmunología y Reumatología del INNSZ. Se les asignó la categoría de CASOS cuando cursaron con alguna infección durante el seguimiento y la de CONTROLES a los que nunca tuvieron una infección durante el tiempo de seguimiento retrospectivo.

El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo a lo sugerido de 5 a 10 pacientes por cada variable con el fin de realizar un análisis multivariado. En este estudio se asignaron 8 pacientes por 24 variables para un total de 192 pacientes.

##### 3.- Definición de infección.

a) **Sitio.** Las infecciones se agruparon de acuerdo al aparato, sistema u órgano afectado.

b) **Agente causal.** Para su identificación se requirió de cultivo positivo en el caso de infecciones por bacterias o el de infección de vías urinarias. En otros casos se consideró adecuada

la tinción de Gram, Grocott, bacilo ácido alcohol resistente o Tzanc de alguna muestra obtenida del sitio de infección.

c) Tipo de infección. Se clasificó del siguiente modo:

#### BACTEREMIA

PRIMARIA: Aislamiento de un patógeno reconocido de uno o más hemocultivos y fiebre ( $>38.2^{\circ}\text{C}$ ) o estado de choque.

SECUNDARIA: Aislamiento de un patógeno reconocido de uno o más hemocultivos y fiebre o estado de choque, con foco infeccioso aparente por clínica, o sin foco aparente más alguna de las siguientes condiciones: 1) Aislamiento de un contaminante común de la piel en dos hemocultivos separados y fiebre. 2) Aislamiento de un contaminante común de la piel en un hemocultivo, en un paciente con una línea intravascular, fiebre y diagnóstico médico de choque séptico. 3) Aislamiento de un contaminante común de la piel en un hemocultivo y diagnóstico médico de choque séptico.

INFECCIÓN DE VIAS AEREAS INFERIORES. Fiebre e infiltrados en la radiografía de tórax (RX). En pacientes hospitalizados con infiltrados no infecciosos: fiebre, empeoramiento de los infiltrados en la RX y al menos dos de los siguientes: disnea, estertores, neutrófilos en el gram de esputo o frote pleural.

INFECCIÓN DE VIAS AEREAS SUPERIORES: Fiebre y dolor en senos paranasales, oído o faringe, y un diagnóstico médico.

INFECCIÓN DE VIAS URINARIAS: Fiebre  $>38^{\circ}\text{C}$  y  $>100,000$  UFC/mL orina  $< 3$  especies o  $100,000$  UFC/mL orina y  $>4$  WBC/campo de alto poder o  $100,000$  UFC/mL orina y orina turbia o  $20,000$  UFC/mL orina

y disuria o dolor en regiones lumbares o 20,000 UFC/mL orina y bacteremia

INFECCION DE TEJIDOS BLANDOS; Cuadro clinico diagnosticado por un médico y respuesta a tratamiento (el aislamiento de algún microorganismo no es requisito indispensable). Incluye celulitis, absceso en partes blandas y erisipela.

d) Gravedad de la infección.

Con el fin de evaluar la gravedad de la infección se diseñó una escala del 1 al 7, en donde se consideró como 1 a las infecciones no graves y 7 a las infecciones de mayor gravedad APENDICE 1. El índice de medida de gravedad se construyó sumando el valor de todas las infecciones de un paciente durante el seguimiento. Para construir la escala se les pidió a diferentes grupos de médicos (6 infectólogos, 3 internistas, 3 intensivistas) que le asignaran un valor a cada una de las infecciones encontradas, mediante un cuestionario diseñado para tal fin APENDICE 2. Ya que la calificación dada por los infectólogos fue la más consistente ( $p < 0.01$  V de Kramer), se emplearon sus promedios para construir la escala final de gravedad de la infección. Una infección fue grave cuando la suma de los puntajes de todas las infecciones durante el seguimiento fue mayor al promedio grupal de la calificación otorgada por consenso. Así se asignó infección grave cuando sumó 4 o más puntos.

Se considero infección recurrente cuando un paciente curso con 3 o más infecciones durante su evaluación, que fue el numero promedio de infecciones más uno.

#### 4.- Diagnóstico de desnutrición.

Se catalogó como desnutrición de 1º grado cuando habia un déficit del peso ideal del 10.1 al 20%; de 2º grado a la reducción del peso ideal entre el 20.1 y el 40% y de 3º grado mayor al 40.1%. El peso ideal se calculó mediante la siguiente fórmula:

SEXO MASCULINO      Peso ideal = (talla)<sup>2</sup> (23)

SEXO FEMENINO      Peso ideal = (talla)<sup>2</sup> (21.5)

#### 5.- Hoja de recolección de datos.

Se revisaron de manera retrospectiva los expedientes de los pacientes seleccionados; las variables evaluadas se recolectaron en una hoja de vaciamiento de datos que incluyó: APENDICE 3

1.- Variables sociodemográficos: número, registro, edad, sexo, fecha de ingreso al hospital, grupo racial, años de educación formal, estado civil, situación laboral y ocupación.

2.- Variables relacionadas con AR: fecha de inicio de síntomas, tiempo de evolución de la AR, clase funcional (CAR 1991) (46), presencia de manifestaciones extra-articulares, titulo de factor reumatoide y tiempo de seguimiento.

3.- Antecedentes: historia de infecciones, sitio, tipo y condiciones mórbidas asociadas.

4.- Infección durante el seguimiento: fecha de diagnóstico, número, sitio, agente causal, respuesta al tratamiento, presencia de complicaciones de la infección y relación con fármacos.

5.- Tratamiento: tipo, dosis diaria, semanal y/o acumulada, duración del tratamiento y relación con la infección.

Todos los datos se agruparon en una base diseñada para tal fin, en el programa DBase IV. La reproducibilidad de la captura de datos se midió repitiendo la recolección de las variables de 10 pacientes un año después de la primera captura, se encontró que solo hubo discrepancia por omisión de 2 infecciones de vías aéreas superiores en 2 casos.

## V.- ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva con tablas de frecuencia y medidas de tendencia central. La comparación entre casos y controles se hizo con análisis uni y multivariado. El análisis univariado se efectuó con tablas de contingencia, se calculó la razón de momios y el intervalo de confianza del 95% para evaluar la fuerza de la asociación entre las variables.

Las variables dicotómicas se analizaron con la pruebas de Chi cuadrada con corrección de Yates.

La comparación de promedios para variables continuas se hizo con la prueba t de Student para grupos independientes o con la prueba U de Mann Withney para variables de rangos.

Se consideró significativa una p menor de 0.05, de 2 colas.

El análisis multivariado se realizó con regresión logística múltiple por pasos para evaluar la participación independiente de las variables que resultaron significativas en el análisis univariado.

El procedimiento estadístico se efectuó en un ordenador personal portátil Toshiba T2000sxe con los programas estadísticos SPSS.PC, STATCALC y Chisq.

## VI.- RESULTADOS

### ANALISIS DESCRIPTIVO:

1.- **Variables sociodemográficas.** Se estudiaron 195 pacientes con diagnóstico de AR, de ellos 174 (89.2%) fueron del sexo femenino y 21 (10.8%) del masculino, con una relación de 8.5: 1. La edad promedio fue de 41 años, con extremos de 18 a 91; en una población mestizo-mexicana. En cuanto a la escolaridad se encontraron 20 pacientes (10.2%) analfabetas, 57 (29.2%) con primaria incompleta o completa; 65 (33.3%) habían estudiado secundaria o más y en 53 enfermos (27.3%) no fue posible obtener esta variable del expediente clínico. Unicamente 17 pacientes (8.7%) de los 195 tuvieron historia de alguna infección previa y la mayoría refirieron infecciones recurrentes de vías respiratorias altas (faringitis, amigdalitis y sinusitis) TABLA I.

2.- **Características de la AR.** Los pacientes ingresaron al hospital con un tiempo promedio de evolución de la AR de 5 años, contados a partir del inicio de los síntomas TABLA II. La mayoría de los pacientes se encontraron en clase funcional I y II y predominó la AR seropositiva ( $n = 133$ , 68.2%). Una tercera parte (37.5%) de los enfermos tenían alguna manifestación extra-articular.

3.- **Casos y controles.** Se encontró alguna infección en 95 pacientes (48.7%) a quienes se les asignó el estatus de **CASOS** y por tanto hubo 100 (51.3%) **CONTROLES**. En la TABLA III se presentan las características sociodemográficas de casos y controles. Los casos



eran más viejos que los controles y tenían menor escolaridad al momento de ingresar al hospital, sin que estas diferencias alcanzaran significancia estadística. Los pacientes que cursaron con infecciones fueron en su mayoría mujeres (93/95 y 89/100,  $p = 0.02$ ), tuvieron en promedio 3 años más de evolución del padecimiento reumático y 3 años más de seguimiento en el INNSZ con una diferencia significativa para estas variables.

Además de las variables sociodemográficas descritas, se consideraron: exposición, dosis promedio y duración de tratamiento con esteroides, azatioprina, azulfidina, cloroquina, D-penicilamina, auranofin, 6-mercaptopurina y radiación corporal total. Para metotrexate y sales de oro de uso intramuscular además se analizó la dosis acumulada o total del medicamento. Los datos obtenidos del resultado de este análisis se resumen en la TABLA IV, en donde destaca que los casos presentaron:

a) mayor exposición a metotrexate con una razón de momios (RM) = 1.35 y un intervalo de confianza del 95% (IC95%) = 0.64 - 2.87, recibieron dosis totales de metotrexate mayores (1728 mg vs 1044 mg)  $p = 0.0001$  y durante más tiempo (51 vs 32 meses)  $p = 0.001$ , si bien, la dosis diaria de dicho fármaco fue casi igual para los dos grupos (8.6 vs 7.9 mg) con un valor de  $p = 0.08$ .

b) mayor exposición a esteroides con una RM = 1.60 y un IC95% = 0.87 - 2.93, con mayor dosis promedio (18.4 vs 8.6 mg)  $p = 0.03$  y tiempo de tratamiento (83.5 vs 39.2 meses)  $p = 0.005$ .

c) La dosis promedio de D-penicilamina que recibieron los casos fue mayor que en los controles (600 vs 456 mg)  $p = 0.0001$ .

d) La presencia de condiciones co-mórbidas tuvo una tendencia a ser mayor en los sujetos con infecciones ( $p = 0.052$ ), con una RM de 1.91 (IC95% 0.99 - 3.71).

#### CARACTERISTICAS DE LAS INFECCIONES:

Hubo un total de 211 infecciones en 95 pacientes TABLA V y debido a que se estudiaron 1274 años/paciente, la tasa de incidencia en pacientes con AR fue de 0.17 infecciones/paciente-año.

Las infecciones registradas se resumen en la TABLA VI, predominaron infecciones de vías aéreas superiores que comprendieron otitis media o externa, sinusitis, faringitis, amigdalitis y laringitis ( $n = 74$ , 35%); le siguieron en orden de frecuencia las infecciones de piel y tejidos blandos como celulitis, absceso y erisipela ( $n = 41$ , 19.4%); posteriormente las infecciones del tracto urinario, que cabe aclarar de acuerdo a la definición operacional solamente se consideraron aquellas con cultivo positivo ( $n = 23$ , 19.4%) y hubo 9 pielonefritis dentro de este grupo. La cuarta infección fue herpes zoster del que se registraron 15 casos (7.2%). Las gastroenteritis agudas ocuparon el siguiente lugar ( $n = 13$ , 6.9%) seguidas de 7 episodios de artritis séptica, dos de ellos en rodillas protésicas. Hubo 6 vulvovaginitis (2.8%), 5 casos de neumonía (2.3%), 5 casos de candida en intertrigo (2.3%); 4 casos (1.8%) de colitis amibiana y conjuntivitis y 2 (0.9%) bacteremias. El resto de las infecciones fueron diversas e incluyeron un caso para cada una de las siguientes infecciones ( $n = 12$ , 5.4%): herpes simple, absceso tuvo-

ovárico, peritonitis bacteriana espontánea, gangrena, colecistitis aguda, epididimitis, varicela y una bartolinitis GRÁFICA 1.

Excepto por las infecciones causadas por herpes y cándida, la mayoría de los micro-organismos aislados fueron los habituales para el sitio y tipo de infección, sin encontrarse infecciones por gérmenes oportunistas, salvo una reinfección de prótesis de rodilla que fue ocasionada por Pseudomona aeruginosa como se comentará posteriormente.

Las complicaciones que se encontraron fueron 13 (6.6%) TABLA V. En 5 casos la causa fue falla a tratamiento con antibióticos orales y necesidad de usar la vía intravenosa con respuesta adecuada. Cuatro casos cursaron con recurrencia de la infección, después de recibir tratamiento adecuado con antibióticos orales; en todos se encontró algún factor predisponente y la infección se curó al corregirlo. Hubo dos pacientes con dolor postherpético; una bacteremia secundaria a una neumonía tratada adecuadamente con medicamentos por vía intravenosa y una paciente con gangrena que requirió amputación. Ningún paciente falleció durante el seguimiento ni como consecuencia de la infección. Es importante señalar que de los 95 casos únicamente 11 (11.5%) se encontraban sin tratamiento al momento de la infección mientras que de las 211 infecciones registradas, en 201 casos (95%) los pacientes estaban recibiendo esteroides y/o metotrexate.

#### **FACTORES ASOCIADOS CON GRAVEDAD DE LA INFECCION.**

Se consideró una infección grave cuando la calificación de gravedad otorgada por consenso de la suma de las infecciones fue

igual o mayor a 4. Las variables que se asociaron con infecciones graves fueron TABLA VII: la duración del seguimiento y la presencia de condiciones morbosas asociadas, con significancia estadística elevada; en menor grado tuvieron infecciones más graves quienes tenían más años de evolución de la AR (7.7 vs 4.3 años)  $p = 0.03$  y quienes tenían 6 o menos años de educación formal  $p = 0.01$ . Otras variables analizadas como edad, clase funcional y los fármacos antirreumáticos descritos no tuvieron relación con la gravedad de la infección. No obstante, los esteroides y/o metotrexate fueron los medicamentos empleados con mayor frecuencia en infecciones graves.

#### **FACTORES ASOCIADOS CON RECURRENCIA DE LAS INFECCIONES.**

Se consideró recurrencia cuando un paciente cursó con 3 o más infecciones durante el periodo de seguimiento. Así, hubo 24 pacientes con 3 o más infecciones. Los factores que se asociaron con recurrencia fueron el empleo de metotrexate, específicamente la dosis acumulada ( $p = 0.02$ ) y el tiempo de duración del tratamiento ( $p = 0.003$ ) pero no la dosis promedio ( $p = 0.09$ ); la dosis promedio de esteroides también se relacionó con infecciones repetidas ( $p = 0.02$ ) al igual que el tiempo de seguimiento de la enfermedad. La asociación entre el tiempo de evolución previo de la AR y la presencia de recurrencias fue marginal  $p = 0.06$ . El resto de las variables no mostraron diferencias con significancia estadística.

Al contrario de lo que ocurrió con presencia y gravedad de la infección, todos los pacientes que tuvieron infecciones recurrentes recibían algún tipo de tratamiento antirreumático GRAFICA 2 y

predominaron nuevamente los esteroides, el metotrexate o la combinación de ambos.

#### **ANALISIS MULTIVARIADO:**

Al efectuar el análisis multivariado, se encontró asociación entre la duración del seguimiento, del tratamiento con esteroides y la dosis total de metotrexate con la presencia de infección.

La gravedad de la infección como ocurrió con la recurrencia, se asoció con la duración del seguimiento y la duración del tratamiento con esteroides. A estos factores se añadió la historia de infección previa ( $p = 0.0073$ ). La recurrencia de la infección se asoció con el tiempo de exposición a esteroides ( $p = 0.01$ ) y la dosis total de metotrexate ( $p = 0.026$ ). El resto de las variables analizadas no mostraron asociación.

#### **ANALISIS DE SUBGRUPOS:**

A continuación se presentan los resultados del análisis estadístico que compara cada uno de los cuatro subgrupos de infecciones más frecuentes: infecciones de vías aéreas superiores, infecciones de piel y tejido celular subcutáneo, infecciones del tracto urinario y herpes zoster.

**SUBGRUPO I. INFECCIONES DE VIAS AEREAS SUPERIORES:** Este grupo se formó por 50 pacientes que cursaron con 74 infecciones. El puntaje promedio de gravedad fue de 6.2 en 33 de ellos (66 %) (DE 5.74). Catorce infecciones (28%) ocurrieron de modo recurrente, es decir 3 o más episodios. Cinco pacientes (10%) tenía historia de

infecciones y 19 de los 50 pacientes (38%) tenían una condición mórbida asociada. Las variables que se relacionaron con presencia de infección de vías aéreas fueron la duración del seguimiento, la dosis acumulada del metotrexate ( $p < 0.0001$ ) y el tiempo de duración del tratamiento ( $p < 0.02$ ) TABLA X. Se integró un grupo aparte formado por 14 pacientes que cursaron con infecciones recurrentes de vías aéreas superiores y nuevamente, la dosis total y el tiempo de tratamiento con metotrexate y la dosis promedio y el tiempo de tratamiento con esteroides, fueron las variables que se asociaron ( $p < 0.0001$ ) TABLA XI.

**SUBGRUPO II. INFECCIONES DE TEJIDOS BLANDOS:** De acuerdo con la definición operacional comprendió las celulitis, los abscesos de partes blandas, la erisipela y otras infecciones de piel como el impétigo. Se encontraron 41 casos en 28 pacientes, el puntaje promedio de gravedad en este grupo fue de 3.07 (DE 5.13). Hubo 27 (96%) infecciones graves y 11 (39%) recurrentes. Solo dos casos (7.1%) tenían historia de alguna infección mientras que 13 (46%) cursaron con condiciones mórbidas asociadas. Las variables que se asociaron con presencia de infecciones en piel y tejidos blandos fueron: tiempo de seguimiento de la AR ( $p < 0.0001$ ); dosis acumulada ( $p < 0.0001$ ) y duración del tratamiento con metotrexate ( $p < 0.02$ ) y tiempo de duración de tratamiento con esteroides ( $p < 0.01$ ) TABLA XII. Se formó un subgrupo formado por 11 pacientes que tuvieron 3 o más infecciones de piel y se encontró que las variables relacionadas con el desarrollo de infección fueron las mismas que para el grupo general, sin embargo, destaca que en este

subgrupo, los casos tuvieron una dosis total de metotrexate acumulada de 3150 mg mientras que los controles 1044 mg y el tiempo de exposición al fármaco fue casi del triple para los casos. En relación con los esteroides, la dosis promedio fue de 26.2 mg en casos contra 8.6 mg en controles, con un tiempo de exposición a esteroides 3.6 veces mayor en los no infectados TABLA XIII.

**SUBGRUPO III. INFECCIONES DE VIAS URINARIAS:** Hubo 23 infecciones con cultivo positivo en 12 pacientes, el puntaje promedio de gravedad en este grupo fue de 3.07 (DE 5.13). Hubo 11 (91%) infecciones graves y 6 (50%) recurrentes. Cuatro casos (33%) tenían historia de alguna infección mientras que 5 (41%) cursaron con condiciones mórbidas asociadas. Las variables que se asociaron con presencia de infecciones de vías urinarias fueron: el tiempo de evolución previo al ingreso al hospital ( $p < 0.0001$ ); la duración del seguimiento en el hospital ( $p < 0.001$ ); la dosis acumulada ( $p < 0.01$ ) y la duración del tratamiento con metotrexate ( $p < 0.0001$ ) y el tiempo de duración de tratamiento con esteroides ( $p < 0.0001$ ) TABLA XIV. Para infecciones recurrentes de vías urinarias, las variables que demostraron asociación estadísticamente significativa fueron la duración de la enfermedad y el tiempo de tratamiento con metotrexate y esteroides, así como dosis total de metotrexate, que resultó casi del doble en los casos que en los controles TABLA XV.

**SUBGRUPO IV. INFECCIONES POR HERPES ZOSTER:** De las infecciones por oportunistas, las ocasionadas por herpes zoster ocuparon el primer sitio y el 4º lugar en la tabla de infecciones en general;

ocurrieron 15 casos en 1274 pacientes/año, es decir una incidencia de 0.01 casos/paciente-año.

El grupo de pacientes con dicha infección viral lo constituyeron 14 mujeres y 1 hombre; todos tenían manifestaciones extra-articulares; 13 (75%) tenían factor reumatoide positivo y 6 (40%) cursaron con alguna condición mórbida asociada, de las que predominó la diabetes mellitus no insulín dependiente, la obesidad y en 2 casos (15%) pancitopenia. Dos (15%) tenían historia de infecciones, ninguna de ellas herpética. Como grupo, los casos tuvieron infecciones con tendencia a ser graves (Calificación de gravedad = 3) y recurrentes TABLA XVI. Cuando se compararon los casos con los controles, hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de evolución de la AR  $p < 0.05$ , y en la duración del seguimiento que fue el doble en los casos que en los controles  $p < 0.0001$ .

Es importante mencionar que las variables que se asociaron con mayor medida a la infección viral fueron la exposición a metotrexate y esteroides TABLA XVII. Para metotrexate se encontró que los pacientes infectados recibieron mayor dosis promedio y dosis total ( $p < 0.05$ ) pero no hubo asociación estadísticamente significativa entre el empleo del fármaco (RM 0.87, IC95% 0.23 - 4.09), ni el tiempo del tratamiento  $p > 0.1$ . La exposición a esteroides incrementó el riesgo de desarrollar herpes zoster casi 4 veces (RM 3.8 IC95% 1.02 - 17.3) y al igual que la dosis promedio de esteroides tuvo significancia estadística ( $p < 0.01$ ), pero no



asi el tiempo de tratamiento con esteroides  $p = 0.07$ , ni la presencia de comorbilidad (RM = 2.0 IC95% 0.53 - 7.0).

## VII.- DISCUSION

Los pacientes con AR que acuden a la consulta de reumatología del INNSZ se caracterizan por ser la mayoría del sexo femenino, tener una enfermedad prolongada, generalmente formas seropositiva y con manifestaciones extra-articulares.

La tasa de incidencia de infecciones/año en pacientes con AR fue de 0.17. No se encontró algún estudio similar en la literatura en donde se informe la tasa de incidencia de infecciones generales/año en pacientes con AR, de tal modo que es imposible hacer comparaciones. Otros autores (31, 32) encontraron frecuencias variables de infecciones en pacientes con AR, del 0 al 40% y en estudios con diversa metodología (47, 48, 49). En el presente trabajo la frecuencia de infección fue 48.7%, cifra elevada cuando se compara con las mencionadas previamente. Probablemente esta alta frecuencia es debida a las características sociodemográficas peculiares de nuestra población y a factores que se analizarán a continuación.

Dentro de las infecciones destaca la ocurrencia de infecciones de vías respiratorias altas, de tracto urinario, de piel y de tejido celular subcutáneo. Esta distribución es similar a la que describen van deer Veen y colaboradores en una serie de 228 pacientes con AR (30) y a la serie de infecciones de vías urinarias en pacientes con AR reportada por Tishler (34). Hubo 15 casos de herpes zoster, uno de ellos complicado con diseminación; 5 casos de infecciones por Cándida albicans y una infección por Pseudomona

auriginosa, pero no mas infecciones por oportunistas y ninguna defunción. Esta falta de defunciones probablemente se debió a la manera en que los pacientes fueron seleccionados. En nuestra serie hubo 7 casos de artritis séptica, con manifestaciones similares a las reportadas con anterioridad por otros autores y en otros países en cuanto a frecuencia, sitio y agente causal con menor número de artritis por oportunistas y mortalidad (17, 18, 19, 33).

De las infecciones registradas por oportunistas el herpes zoster ocupó un lugar especial, debido a su número. En general la incidencia fue baja (15 casos en 1274 pacientes/año), cifra similar a la informada por autores como Antonelli y colaboradores quienes encontraron 14.5 casos por 1000 pacientes/año. Esta frecuencia es diez veces mayor a la de la población general (1.3 - 4.8 casos por 1000 pacientes/año) (41). Destacó que al igual que en la mayoría de las series publicadas de pacientes con AR y herpes zoster (41, 42, 43), los pacientes tenían 1) tiempo de evolución y seguimiento del padecimiento reumático prolongados, 2) AR seropositiva, con manifestaciones extra-articulares y asociación de condiciones mórbidas, especialmente diabetes mellitus, 3) tratamiento con esteroides y/o metotrexate y 4) diseminación del padecimiento, hecho que no ocurrió en los casos de Antonelli. En nuestro trabajo, la exposición a esteroides incrementó 3 veces el riesgo de infección herpética.

En cuanto a la presencia de infecciones, los casos se distinguieron de los controles por tener AR de curso prolongado, mayor tiempo de exposición a metotrexate, a esteroides y a D-

penicilamina. En una enfermedad generalizada y crónica, también hay que considerar otros factores como:

a) La posibilidad de un mayor deterioro de los mecanismos de inmunidad que conocemos se encuentran alterados en pacientes con AR.

b) Una mayor oportunidad de sufrir los efectos deletéreos de los fármacos antirreumáticos, concretamente metotrexate y esteroides. En este punto llama la atención el hecho de que la dosis promedio de esteroides que recibieron los casos fue elevada (18.4 mg), probablemente porque estos pacientes en su mayoría tenían complicaciones sistémicas que requirieron tal manejo.

En el caso de D-penicilamina es difícil explicar el hecho de que aparezca la dosis promedio del fármaco relacionada con la presencia de infección. Esto podría deberse a la acción farmacológica del medicamento o a que se trató de casos de AR más graves con seguimiento prolongado que habían recibido numerosos fármacos modificadores del curso de la enfermedad. Es interesante que el efecto de la D-penicilamina se perdió en el análisis multivariado, mientras que las otras variables (tiempo de evolución, seguimiento, esteroides y metotrexate) permanecieron, mostrando mayor significancia estadística cuando se efectuó el análisis para cada uno de los subgrupos más frecuentes de infección. En relación con los factores de riesgo para gravedad de la infección, se encontró que el tiempo de evolución y la duración del seguimiento estuvieron relacionados con infecciones graves, al igual que con el riesgo de infección. No es de extrañar que la

presencia de condiciones mórbidas asociadas tuviera una relación tan importante con la gravedad de la infección, dadas las características de los pacientes que acuden al INNSZ donde la diabetes mellitus no insulino dependiente, la obesidad y la hipertensión arterial sistémica son frecuentes.

La escolaridad resultó estar relacionada con la gravedad de la infección. En esta variable se incorpora un grupo de variables subrogadas como apego al seguimiento, nivel socioeconómico, facilidad y rapidez para el acceso a la atención médica y otros, como lo habían informado Glave-Festino y colaboradores en nuestra población con AR (50).

Es de notar que en el análisis univariado, ninguno de los medicamentos mostró influencia en la gravedad de la infección, mientras que en el multivariado, nuevamente los esteroides tuvieron un papel importante.

En este estudio, la recurrencia de la infección se relacionó con el tiempo de evolución y seguimiento de la enfermedad, la exposición a esteroides y metotrexate. La asociación de estos dos fármacos se reforzó con el análisis multivariado.

Es imposible incidir en factores de riesgo imponderables como el tiempo de evolución, la duración de la enfermedad. En cuanto a condiciones mórbidas asociadas, también es poco lo que se le puede ofrecer al paciente, como intentar el control de la diabetes o la reducción del peso, impedir el daño renal o la toxicidad hepática o hematológica por fármacos y tener presente que se asocian con infecciones graves. El control de factores predisponentes para

infección seguramente evitara las fallas al tratamiento y recurrencias.

En el renglón de escolaridad, resulta difícil tratar de incrementar los años de educación formal, pero el establecer programas educativos con metas específicas podría beneficiar a nuestros pacientes.

Sin embargo, podemos limitar el empleo de fármacos relacionados con gravedad y/o recurrencia, como MTX y esteroides.

Finalmente es nuestra obligación tener presentes las características de los pacientes que pueden cursar con infecciones graves y recurrentes.

### VIII.- CONCLUSIONES

La tasa de incidencia de infecciones en pacientes con AR en el Departamento de Inmunología y Reumatología del INNSZ fue de 0.17 infecciones/año.

La frecuencia de infecciones fue de 48.7%.

Las infecciones que predominaron fueron: de vías respiratorias altas, de piel y tejidos blandos, de vías urinarias y herpes zoster.

La presencia de infecciones, su gravedad y recurrencia se relacionaron con el tiempo de evolución de la AR y la duración del seguimiento.

Se encontraron factores de riesgo diferentes para presencia de infección, gravedad y recurrencia pero el empleo de metotrexate y los esteroides siempre estuvieron presentes.

IX.- TABLAS



**TABLA I. CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS  
DE LA POBLACION ESTUDIADA AL INGRESO AL INNSZ**

Variable	n	%	min-max	DE
<b>SEXO</b>				
femenino	174	89.2		
masculino	21	10.8		
<b>EDAD</b>		41.6 años $\mu$	18-91 años	13.6
<b>GRUPO ETNICO</b>				
mestizo-mexicano	193	98		
<b>ESCOLARIDAD</b>				
analfabetas	20	10.2		
< 6 años	57	29.2		
> 7 años	65	33.3		
se ignora	53	27.3		
<b>HISTORIA DE INFECCION</b>				
sí	17	8.7		
no	178	91.3		

INNSZ Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

n = número de casos.  $\mu$  = promedio. % = porcentaje. min-max = limites inferior y superior.

DE = desviación estándar.

TABLA II. CARACTERISTICAS DE LA AR AL  
MOMENTO DEL INGRESO AL INNSZ

Variable	n	%	min-max	DE
TIEMPO DE EVOLUCION DE LA AR	(años)	5.4 $\mu$	1 - 48	7.3
CLASE FUNCIONAL				
I	79	42.2		
II	75	40.1		
III	29	15.5		
IV	4	2.2		
FACTOR REUMATOIDE				
Positivo	133	68.2		
Negativo	52	26.6		
Se ignora	10	5.2		
MANIFESTACION EXTRA-ARTICULAR				
Presente	73	37.5		
Ausente	122	62.5		

AR = Artritis reumatoide. INNSZ = Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

n = número de casos.  $\mu$  = promedio. % = porcentaje.

min-max = limite inferior y superior. DE = desviación estándar.

TABLA III. CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS Y DE LA  
ARTRITIS REUMATOIDE EN CASOS Y CONTROLES

VARIABLE	Caso n = 95		Controles n = 100		p+
	$\mu$	DE	$\mu$	DE	
EDAD	42.6	12.4	40.6	14.6	00.32
ESCOLARIDAD (años de educación)	6.7		7.7		0.28
SEXO (F/M)	93/2		89/11		0.028
EVOLUCION DE LA AR (años)*	6.8	9.1	4.1	4.7	0.01
SEGUIMIENTO INNSZ (años)**	7.8	5.3	5.1	3.3	0.0001

AR = artritis reumatoide. n = número.  $\mu$  = promedio. DE = desviación estándar.

\* tiempo transcurrido a partir del inicio de los síntomas hasta el ingreso al hospital.

\*\* tiempo transcurrido a partir del ingreso al hospital hasta la última consulta.

+ = Prueba t de Student. & Chi cuadrada.

TABLA IV. CARACTERISTICAS LA ARTRITIS REUMATOIDE EN CASOS Y CONTROLES.

TRATAMIENTO

<u>Variable</u>	<u>Casos</u>	<u>Controles</u>	<u>p -</u>	<u>RM</u>	<u>IC95%</u>
METOTREXATE					
exposición (n)	77/95	76/100	0.49+	1.35	0.64-2.87
dosis diaria ( $\mu$ ,mg)	8.6	7.9	0.08		
dosis total ( $\mu$ ,mg)	1728	1044	0.0001		
tiempo ( $\mu$ ,meses)	51	32.2	0.001		
ESTEROIDES					
exposición (n)	51/95	42/100	0.13+	1.60	0.87-2.93
dosis diaria ( $\mu$ ,mg)	18.4	8.6	0.03		
tiempo ( $\mu$ ,meses)	83.5	39.2	0.005		
D- PENICILAMINA					
dosis diaria ( $\mu$ ,mg)	600	456	0.0001		
COMORBILIDAD (n)	37/95	25/100	0.052+	1.91	0.99-3.71

n = número de casos.  $\mu$  = promedio.

RM = razón de momos. IC95% = intervalo de confianza del 95%.

+ Chi cuadrada; prueba t de Student para el resto.

**TABLA V. CARACTERISTICAS DE LAS INFECCIONES EN PACIENTES CON  
ARTRITIS REUMATOIDE**

INCIDENCIA		0.17 INFECCIONES/PACIENTE-AÑO	
No. de infecciones	No. de casos	Total	
1	43	43	
2	28	56	
3	9	27	
4	4	16	
5	3	15	
6	5	30	
7	1	7	
8	1	8	
9	1	9	
TOTAL	95	211	
COMPLICACIONES		Número	
Falla		5	
Recurrencia		4	
Neuralgia *		2	
Bacteremia		1	
Amputación		1	
Total		13	

\* postherpética.

**TABLA VI. INFECCIONES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

TIPO	NUMERO	%
VIAS AEREAS SUPERIORES	74	35
TEJIDOS BLANDOS	41	19.4
TRACTO URINARIO	23	10.9
HERPES ZOSTER	15	7.2
GASTROENTERITIS AGUDA	13	6.9
ARTRITIS SEPTICA	7	3.3
VULVOVAGINITIS	6	2.8
VIAS AEREAS INFERIORES	5	2.3
CANDIDA CUTANEA	4	1.8
COLITIS AMIBIANA	4	1.8
CONJUNTIVITIS	2	0.9
BACTEREMIA	2	0.9
OTRAS	12	4.5
TOTAL	211	100

**TABLA VII. FACTORES RELACIONADOS CON INFECCIONES GRAVES  
EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

Tipo de Infección	Grave		No grave		p+
Variable	n	DE	n	DE	
ESCOLARIDAD (años)	5.2	7.6	4.8	5.6	0.01+
EVOLUCION DE LA AR (años*)	7.7		4.2		0.03
SEGUIMIENTO INNSZ (años**)	9.3		5.5		0.0001
COMORBILIDAD	45		34		0.0001++
	RM =	131	IC95%	20.16	- 5339.8

n = número.  $\mu$  = promedio. DE = desviación estándar. RM = razón de momios.

IC95% = intervalo de confianza al 95%. + Kuskal Wallis. ++ Chi cuadrada, el resto prueba t de Student

\* tiempo transcurrido a partir del inicio de los síntomas hasta el ingreso al hospital.

\*\* tiempo transcurrido a partir del ingreso al hospital hasta la última consulta.

**TABLA VIII. VARIABLES RELACIONADAS CON INFECCIONES  
 RECURRENTE EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

INFECCIONES	RECURRENTE	NO RECURRENTE	p +
	$\mu$		
EVOLUCION DE LA AR (años*)	7.5	6.5	0.06
METOTREXATE			
dosis total (mg)	2509	1440	0.02
tiempo (meses)	25	14	0.003
ESTEROIDES			
dosis diaria (mg)	24	11	0.02
SEGUIMIENTO			
INNSZ (años**)	10.5	6.9	0.02

$\mu$  = promedio. + = prueba t de Student.

\* tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso al INNSZ.

\*\* tiempo transcurrido desde el ingreso al INNSZ hasta la última consulta.



TABLA IX. ANALISIS MULTIVARIADO  
REGRESION LOGISTICA MULTIPLE POR PASOS

VARIABLE	P
AR MAS INFECCION	
tiempo de seguimiento	0.0004
duración del tx con esteroides	0.0051
dosis total de metotrexate	0.0000
GRAVEDAD DE INFECCION	
tiempo de seguimiento	0.0000
historia de infección previa	0.0073
duración del tx con esteroides	0.0372
RECURRENCIA DE INFECCION	
duración del tx con esteroides	0.01
dosis total de metotrexate	0.026

AR = artritis reumatoide. tx = tratamiento

TABLA X. COMPARACION ENTRE PACIENTES CON INFECCIONES  
DE VIAS AEREAS SUPERIORES Y CONTROLES

Variable	Casos n = 50		Controles n = 100		p <sup>+</sup>
	$\mu$	DE	$\mu$	DE	
EDAD	41.56	10.49	40.6	14.6	NS
EVOLUCION DE LA AR (años*)	5.53	7.82	4.1	4.7	< 0.01
SEGUIMIENTO INNSZ (años**)	7.6	5.03	5.1	3.3	< 0.0001
METOTREXATE					
DOSIS DIARIA (mg)	3.55	2.79	7.9	2.08	< 0.01
DOSIS TOTAL (mg)	1592.2	1351.8	1044	878.8	< 0.0001
TIEMPO DE TX (meses)	44.7	34.0	32.4	30.9	< 0.02
ESTEROIDES					
DOSIS DIARIA (mg)			8.6	12.56	
TIEMPO DE TX (meses)	64.8	57.1	39.2	36.1	< 0.01

AR = artritis reumatoide. n = número.  $\mu$  = promedio.

DE = desviación estándar. TX = tratamiento. NS = no significativo.

\* = tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta el ingreso al hospital.

\*\* = tiempo transcurrido desde el ingreso al hospital hasta la última consulta.

+ Prueba T de Student.

TABLA XI. COMPARACION ENTRE PACIENTES Y CONTROLES  
CON INFECCIONES RECURRENTE DE VIAS AEREAS SUPERIORES

Infección Variable	Casos n = 14		Controles n = 100		p+
	$\mu$	DE	$\mu$	DE	
EDAD	40.2	8.34	40.6	14.6	NS
DURACION DE LA AR (años*)	5.6	7.6	4.1	4.7	NS
SEGUIMIENTO					
INNSZ (años**)	10.2	6.3	5.1	3.3	< 0.0001
METOTREXATE					
DOSIS DIARIA (mg)	8.85	1.94	7.9	2.08	NS
DOSIS TOTAL (mg)	2409	1578	1044	878.8	< 0.0001
TIEMPO DE TX (meses)	67.3	41.9	32.4	30.9	< 0.0001
ESTEROIDES					
DOSIS DIARIA (mg)	30.1	35.5	8.6	12.56	< 0.0001
TIEMPO DE TX (meses)	68.3	58.82	39.2	36.1	< 0.01

AR - artritis reumatoide.  $\mu$  = promedio. DE = desviación estándar. TX = tratamiento.

\* Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso al INNSZ.

\*\* Tiempo transcurrido desde el ingreso al INNSZ hasta la última consulta.

+ Prueba T de Student.

TABLA XII. COMPARACION ENTRE PACIENTES Y CONTROLES

CON INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

Infección Variable	Caso n = 28		Controles n = 100		p+
	$\mu$	DE	$\mu$	DE	
EDAD	46.4	14.3	40.6	14.6	< 0.05
DURACION DE LA AR (años*)	7.85	8.4	4.1	4.7	< 0.0001
SEGUIMIENTO INNSZ (años**)	9.13	6.55	5.1	3.3	< 0.0001
METOTREXATE					
DOSIS DIARIA (mg)	9.04	2.84	7.9	2.08	< 0.01
DOSIS TOTAL (mg)	2220	1742.9	1044	878.8	< 0.0001
TIEMPO DE TX (meses)	64.6	43.8	32.4	30.9	< 0.0001
ESTEROIDES					
DOSIS DIARIA (mg)	22.2		8.6	12.56	
TIEMPO DE TX (meses)	96.7	110.3	39.2	36.1	< 0.0001

AR = artritis reumatoide.  $\mu$  = promedio. DE = desviación estándar. TX = tratamiento  
n = número de casos. INNSZ = Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán.

\* Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta el ingreso al INNSZ

\*\* Tiempo transcurrido desde el ingreso al INNSZ hasta la última consulta.

+ Prueba t de Student.

TABLA XIII. COMPARACION ENTRE PACIENTES Y CONTROLES CON

INFECCIONES RECURRENTE DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

Infección Variable	Casos n = 11		Controles n = 100		p+
	$\mu$	DE	$\mu$	DE	
EDAD	45.9	10.6	40.6	14.6	NS
DURACION DE LA AR (años*)	6.4	4.7	4.1	4.7	NS
SEGUIMIENTO INNSZ (años**)	12.5	7.02	5.1	3.3	< 0.0001
METOTREXATE					
DOSIS DIARIA (mg)	8.86	1.72	7.9	2.08	NS
DOSIS TOTAL (mg)	3150.7	1955.2	1044	878.2	< 0.0001
TIEMPO DE TX (meses)	92	39.3	32.4	30.9	< 0.0001
ESTEROIDES					
DOSIS DIARIA (mg)	26.2		8.6	12.56	
TIEMPO DE TX (meses)	143.5	119.6	39.2	36.1	< 0.01

AR = artritis reumatoide. n = número.  $\mu$  = promedio. DE = desviación estándar. TX = tratamiento.

\* tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta el ingreso al INNSZ-

\*\* tiempo transcurrido desde el ingreso al INNSZ hasta la última consulta.

+ Prueba t de Student.

TABLA XIV. COMPARACION ENTRE PACIENTES Y CONTROLES CON  
INFECCIONES DE VIAS URINARIAS

Infección Variable	Casos n = 12		Controles n = 100		p <sup>+</sup>
	$\mu$	DE	$\mu$	DE	
EDAD	45.4	10.6	40.6	14.6	NS
DURACION DE LA AR (años*)	11.9	14.4	4.1	4.7	< 0.0001
SEGUIMIENTO INNSZ (años**)	7.09	4.2	5.1	3.3	< 0.001
METOTREXATE					
DOSIS $\mu$ (mg)	8.18	1.17	7.9	2.08	NS
DOSIS TOTAL (mg)	1890.6	1960.4	1044	878.8	< 0.01
TIEMPO DE TX (meses)	65.5	47.7	32.4	30.9	< 0.0001
ESTEROIDES					
DOSIS $\mu$ (mg)	6.0	1.91	5.6	12.56	NS
TIEMPO DE TX (meses)	176.0	181.9	39.2	36.1	< 0.0001

AR = artritis reumatoide. n = número.  $\mu$  = promedio. DE = desviación estándar. TX = tratamiento

\* tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso al INNSZ.

\*\* tiempo transcurrido desde el ingreso al INNSZ hasta la última consulta.

+ = Prueba t de Student.

**TABLA XV. COMPARACION ENTRE PACIENTES Y CONTROLES CON  
INFECCIONES RECURRENTE DE VIAS URINARIAS**

Infección Variable	Casos n = 6		Controles n = 100		p+
	$\mu$	DE	$\mu$	DE	
EDAD	46.1	13.5	40.6	14.6	NS
DURACION DE LA AR (años*)	10.6	15.2	4.1	4.7	< 0.01
SEGUIMIENTO INNSZ (años**)	9.5	4.3	5.1	3.3	< 0.02
METOTREXATE					
DOSIS $\mu$ (mg)	8.33	1.29	7.9	2.08	NS
DOSIS TOTAL (mg)	2181.1	2613.4	1044	878.8	< 0.01
TIEMPO DE TX (meses)	84.7	52	32.4	30.9	< 0.0001
ESTEROIDES					
DOSIS $\mu$ (mg)	5.4	0.89	8.6	12.56	NS
TIEMPO DE TX (meses)	213.4	205.4	39.2	36.1	< 0.0001

AR = artritis reumatoide. n = número.  $\mu$  = promedio. DE = desviación estándar. TX = tratamiento.

\* tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso al INNSZ.

\*\* tiempo transcurrido desde el ingreso al INNSZ hasta la última consulta.

+ = Prueba t de Student.

TABLA XVI. COMPARACION ENTRE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Y HERPES ZOSTER VS CONTROLES

Infección	Casos n = 15		Controles n = 100		p+
	$\mu$	DE	$\mu$	DE	
EDAD	41.0	10.9	40.6	14.6	> 0.10
DURACION DE LA AR (años*)	7.0	11.9	4.1	4.7	< 0.05
SEGUIMIENTO INNSZ (años**)	10.4	4.6	5.1	3.3	< 0.0001

n = número.  $\mu$  = promedio. DE = desviación estándar.

\* tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso al INNSZ

\*\* tiempo transcurrido desde el ingreso al INNSZ hasta la última consulta.

+ = Prueba t de Student.



TABLA XVII. CARACTERISTICAS DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y  
HERPES ZOSTER VS CONTROLES

<u>Infección</u>	<u>Casos</u>	<u>Controles</u>	<u>p+</u>	<u>RM</u>	<u>IC95%</u>
METOTREXATE					
exposición (n)	11/15	76/100	0.92+	0.87	0.23 - 4.09
dosis diaria ( $\mu$ , mg)	9.77	8.6	< 0.05		
dosis total ( $\mu$ , mg)	2209	1728	< 0.05		
tiempo ( $\mu$ , meses)	61.5	51	> 0.1		
ESTEROIDES					
exposición (n)	11/15	42/100	< 0.01	+	1.02 - 17.3
dosis diaria ( $\mu$ , mg)	43.18	8.6	0.07		
tiempo ( $\mu$ , meses)	54.5	39.2	0.36		
COMORBILIDAD (n)	6/15	25/100	0.36+	2.0	0.53 - 7.0

n = número.  $\mu$  = promedio.

RM = razón de momios, IC95% = intervalo de confianza del 95%.

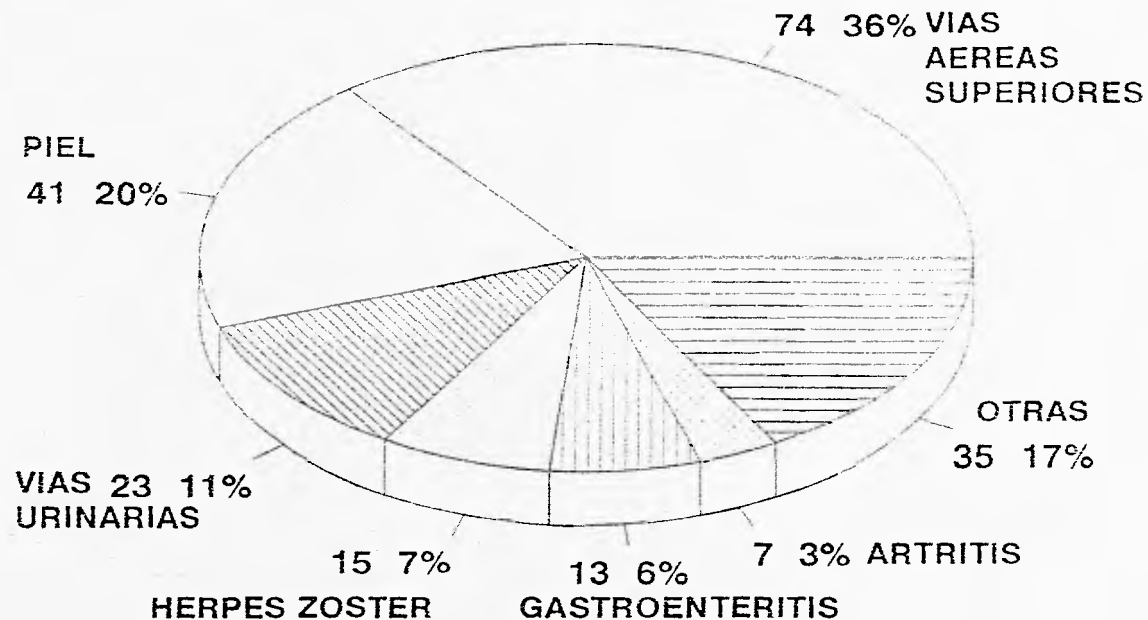
+ = Prueba Chi cuadrada. Prueba t de Student para el resto.

X.- GRAFICAS

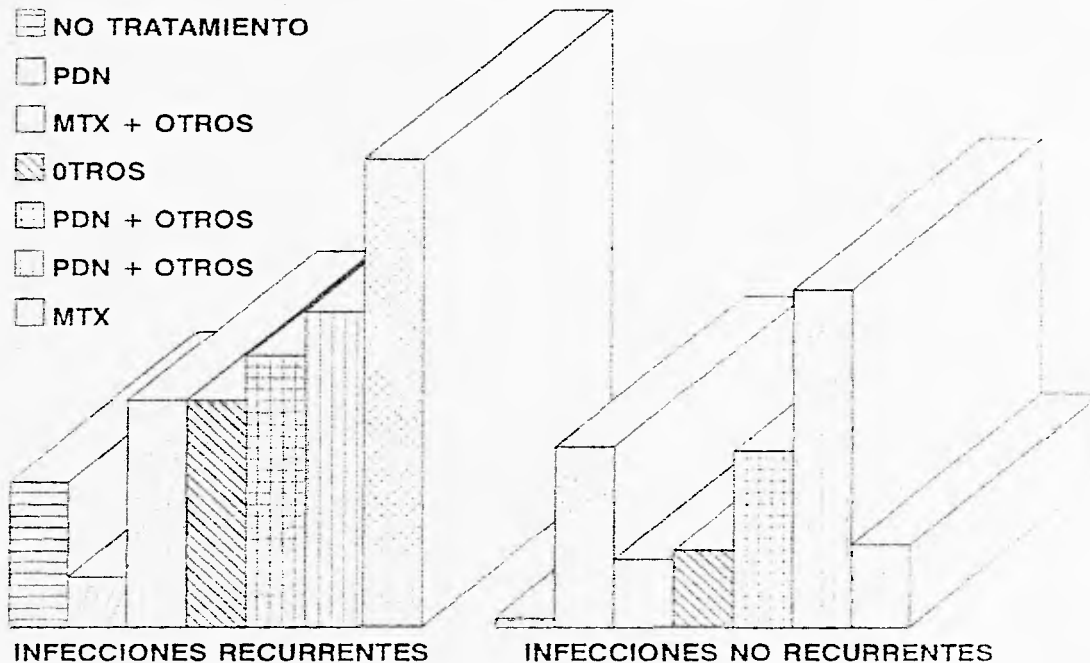
# GRAFICA I. TIPO DE INFECCIONES EN PACIENTES CON AR

211 INFECCIONES EN 95 PACIENTES

TASA DE INCIDENCIA: 0.17 INFECCIONES/PACIENTE-AÑO



## GRAFICA II. INFECCIONES RECURRENTE Y TRATAMIENTO



PDN = PREDNISONA, MTX = METOTREXATE.  
OTROS = D-PENICILAMINA, AZULFIDINA, AZATIOPRINA Y 6-MERCAPTOPURINA.

XI.- APENDICES

APENDICE I.

ESCALA DE GRAVEDAD DE LAS INFECCIONES

CALIFICACION = 1.

Gastroenteritis aguda  
Cándida cutánea

Vulvovaginitis  
Conjuntivitis aguda

CALIFICACION = 2.

Sinusitis aguda  
Infección de vías urinarias bajas  
Herpes simple  
Amigdalitis

Cándida en mucosas  
Faringitis  
Otitis externa o media

CALIFICACION = 3.

Colitis  
Absceso dental  
Varicela

Infección de herida quirúrgica  
Herpes zoster localizado

CALIFICACION = 4.

Celulitis  
Pielonefritis

Parotiditis bacteriana  
Absceso de partes blandas

CALIFICACION = 5.

Neumonía  
Artritis séptica  
Bacteremia primaria  
Apendicitis aguda

Absceso tubo-ovárico  
Prótesis infectada  
Herpes zoster diseminado

CALIFICACION = 6.

Gangrena

Bacteremia secundaria

CALIFICACION = 7.

Sepsis

## APENDICE 2

### ESCALA PARA MEDIR GRAVEDAD DE LAS INFECCIONES

Mediante este cuestionario deseamos que califique cada una de las siguientes infecciones de acuerdo a la repercusion que tienen en el enfermo en todos los aspectos (morbi-mortalidad, impacto economico, etc). EL PUNTAJE SERA EL SIGUIENTE:

EN UNA ESCALA DE 0 AL 10, 0 REPRESENTA UNA INFECCION LEVE Y SIN MAYOR TRASCENDENCIA CLINICA, 10 SE TRATA DE UNA INFECCION MUY GRAVE QUE PONE EN PELIGRO LA VIDA DEL PACIENTE.

TIPO DE INFECCION	CALIFICACION
1.- Neumonia	_____
2.- Celulitis	_____
3.- Sinusitis	_____
4.- Gastroenteritis aguda	_____
5.- Colitis	_____
6.- Absceso tubo-ovarico	_____
7.- Parotiditis bacteriana	_____
8.- Artritis septica	_____
9.- Infeccion de vias urinarias bajas	_____
10.- Pielonefritis	_____
11.- Infeccion de herida quirurgica	_____
12.- Vulvovaginitis	_____
13.- Infeccion de protesis articular	_____
14.- Bacteremia primaria	_____
15.- Gangrena	_____
16.- Absceso dental	_____
17.- Candida cutanea	_____
18.- Candida en mucosas	_____
19.- Herpes simple	_____
20.- Herpes zoster localizado	_____
21.- Herpes zoster diseminado	_____
22.- Varicela	_____
23.- Faringitis	_____
24.- Otitis externa o media	_____
25.- Amigdalitis	_____
26.- Bacteremia secundaria	_____
27.- Sepsis	_____
28.- Absceso de partes blandas	_____

Anote nombre y especialidad.

APENDICE 3

HOJA DE VACIAMIENTO DE DATOS

A) VARIABLES DEMOGRAFICOS:

1.- No. \_\_\_\_\_ 7.- Fecha inicio AR \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 2.- Nombre \_\_\_\_\_ 8.- Fecha de DX ARA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 3.- Registro \_\_\_\_\_ 9.- Tiempo evol \_\_\_\_\_ meses.  
 4.- Sexo 1F\_ 2M\_ 10.- Grupo racial \_\_\_\_ 16.-  
 Hx.infección \_\_\_\_  
 5.- Edad \_\_\_\_ 11.- Grado Escol \_\_\_\_ 17.-  
 Sitio \_\_\_\_\_  
 6.- Fecha ingreso \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 12.- Estado civil \_\_\_\_  
 18.- Tipo \_\_\_\_\_

PRIMARIA						SECUNDARIA					PREPARATORIA	
						PROFESIONAL						
1	2	3	4	5	6	7	8	9			10	11
12						13	14	15	16	17		

B) PADECIMIENTO REUMATOLOGICO.

19.- Clase funcional \_\_\_\_\_ 21.- OMERACT \_\_\_\_\_  
 23.- FR 1: \_\_\_\_\_ 20.-  
 HAQ \_\_\_\_\_ 22.- Manif extra-artic \_\_\_\_\_  
 24.- EVA actividad \_\_\_\_\_

ACTIVIDAD MINIMA  
 ACTIVIDAD MAXIMA

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

C) EN RELACION CON MTX

25.- Recibe MTX \_\_\_\_\_ 27.- Dosis semanal \_\_\_\_ mg.  
 29.- Duración Tx. \_\_\_\_\_ sem.  
 26.- Fecha inicio MTX \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 28.- Dosis acumulada \_\_\_\_  
 mg. 30.- Rel MTX-INF \_\_\_\_\_

D) OTROS TX.

31.- Otros TX \_\_\_\_\_ 33.- Duración Tx \_\_\_\_\_ sem.  
 35.- Dosis 6 meses \_\_\_\_\_ mg.  
 32.- Tipo \_\_\_\_\_ 34.- Dosis promedio \_\_\_\_\_  
 mg. 36.- Rel TX-INF \_\_\_\_\_

E) INFECCION.

37.- Fecha Dx \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_. 40.- Tipo \_\_\_\_\_  
 42.- Tipo Compl \_\_\_\_\_  
 38.- Sitio Inf \_\_\_\_\_ 41.- Complicaciones \_\_\_\_\_  
 43.- Respuesta TX \_\_\_\_\_  
 39.- Agente \_\_\_\_\_

F) OTRAS PATOLOGIAS.

44.- Tipo \_\_\_\_\_ 45.-  
 Desnutrición \_\_\_\_\_

G) LABORATORIO.

46.- Hb	_____	52.- VGM	_____
47.- BRD	_____	53.- VSG NC	_____
48.- Hto	_____	54.- VSG CC	_____
49.- FA	_____	55.- Alb	_____
50.- Leu	_____	56.- BRT	_____
51.- Linf	_____		
52.- Neut	_____		
53.- Plaq	_____		



## XII.- BIBLIOGRAFIA

1.- van der Heijde D M F M, van Riel P C C M, van Risjwijk M H et al. Influence of prognostic features on the final outcome in Rheumatoid Arthritis. A review of the literature. *Sem Arthritis Rheum* 1988 17:284-292.

2.- Mitchel D M, Spitz P W, Young D Y, et al. Survival, prognosis, and causes of death in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1986 29:706-713.

3.- Harris E D. Rheumatoid Arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990 322:1277-1289.

4.- Hazes J M W, Silman A J. Review of UK data on the rheumatic diseases -2. Rheumatoid Arthritis. *Br J Rheumatol* 1990 29:310-312.

5.- Sauza del Pozo J, Martinez E, Salas R, García D. Prevalencia de AR en la población mexicana. *Clinica Nova, Monterrey N. L. México. Rev Mex Reumatol* 1991 55:6 C-58.

6.- Medsger T A, Masi A T, Epidemiology of the rheumatic diseases. In McCarty D J (ed) *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia P. A. Lea & Febiger 1985 p 9-39.

7.- Harris E D. Rheumatoid Arthritis: The clinical syndrome. In Kelley W N, Harris E D, Ruddy S: *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia P. A. Saunders 1985 p 915-950.

8.- Markenson J A, Worldwide trends in the socioeconomic impact and long term prognosis of Rheumatoid Arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 1991 21(suppl 1):4-12.

9.- Felts W, Yelin E. The economic impact of rheumatic diseases in the United States. J Rheumatol 1989 16:867-884.

10.-Symmons D P M. Mortality in Rheumatoid Arthritis. Br J Rheumatol 1988 27(suppl 1);44-54.

11.- Pincus T. Is mortality increased in rheumatoid arthritis?. J Musculoskel Med 1988 5:27-37.

12.- Mutru O, Laakso M, Isomaki H Koota T. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. B M J 1985 290:1797-1799.

13.- Mitchell D M, Spitz P W, Young D Y, Bloch D A, McShane D J, Fries J F. Survival, Prognosis and cause of death in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1986 29:706-714.

14.- Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, Mita S, Matsuoka Y, Irimajiri S, Fukuda J. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1994 21:33-36.

15.- Reilly P A, Cash J A, Maddison P J, Rasker J J, Silman A J. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. Ann Rheum Dis 1990 49:303-309.

16.- Orozco-Alcalá J, Gomez T, García L. Causas de muerte en pacientes con artritis reumatoide del adulto. Rev Mex Reumatol 1994 8:195-201.

17.- Goldenberg D L, Infectious Arthritis complicating rheumatoid arthritis and other chronic rheumatic disorders. Arthritis Rheum 1989 32:496-502.

18.- Rowe I F, Deans A C, Keat A C S. Pyogenic infection and rheumatoid arthritis. Postgrad Med J 1987 63:19-22.

- 19.- Huskisson E C, Hart F D. Severe, unusual and recurrent infections in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1972 31:118-121.
- 20.- McCarty D. Treatment of rheumatoid arthritis. In McCarty D J, Koopman W (ed) *Arthritis and Allied Conditions/ a textbook of rheumatology*. 12ed Phyladelphia P. A. Lea & Febiger 1993 p 887-918.
- 21.- Brooks P. Slow-acting antirheumatic and citotoxic agents. In *Primer of rheumatic diseases* 10th ed. 1993 Arthritis Foundation. Atlanta Georgia p 303-306.
- 22.- Stuck A E, Minder C E, Frey F J. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989 11:954-963.
- 23.- Saay G K, Koehnke R, Cadwell J, Brasington R, Burmeister L F, Zimmerman B, Kohler J Furst D. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994 96:115-123.
- 24.- Caldwell J, Furst D. The efficacy and safety of low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1991 21:1-11.
- 25.- Parrillo J E, Fauci A S. Mechanism of glucocorticoids action on immune processes. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1979 19:279-201.
- 26.- Brooks P. Current issues of methotrexate and cyclosporine. *Curr Op Rheumatol* 1992 4:309-313.
- 27.- Shiroky J B, Furst A, Skelton J D, Haegert D G, Newkirk M M, Neville C. Complications of immunosuppression associated with weekly low dose of methotrexate. *J Rheumatol* 1991 18:1172-1175.

28.- Songsiride J N, Furst D. Methotrexate - a rapidly acting drug. Clin Rheumatol 1990 4:575-593.

29.- Tugwall P, Benett K, Ghent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Ann Int Med 1987 107:358-366.

30.- van der Veen M J, van der Heide A, Kruize A A, Bijlsma J W J. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. Ann Rheum Dis 1994 53:224-228.

31.- van Albada-Kuipers G A, Linthorst J, Peeters E A J. Frequency of infection among patients with rheumatoid arthritis versus patients with osteoarthritis or soft tissue rheumatism. Arthritis Rheum 1988 31:667-671.

32.- van der Brouke J P, Kaas R, Valkenburg H A. Frequency of infections among rheumatoid arthritis patients before and after disease onset. Arthritis Rheum 1987 30:810-813.

33.- Mateo Soria L, Nolla S J M, Rozadilla S A, Valverde G J, Roig E D. Infectious arthritis in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1992 51:402-403.

34.- Tishker M, Caspi D, Almong Y, Segal R, Yaron M. Increased incidence of urinary tract infection in patients with rheumatoid arthritis and secondary Sjogren syndrome. Ann Rheum Dis 1992 51:604-606.

35.- Sany J, Anaya J M, Canovas F, Combe B, Jorgensen C, Saker S, Thaury M, Gavroy J. Influence of methotrexate on the frequency of postoperative infectious complications in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1993 20:1129-1132.

36.- Perhala R S, Wilke W S, Clough J D, Segal A M. Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1991 34:146-152.

37.-Stenger A A M E, Houtman P M, Bruyn G A W, Eggink H F, PasmaH R. Pneumocystis carinii pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis.

38.- Porter D R, Marshall D A S, Madhok R, Capell H, Sturrock R D. Pneumocystis carinii infection complicating cytotoxic therapy in two patients with lymphopenia, but a normal total white cell count. *Br Jour Rheumatol* 1992 31:71-72.

39.- Lang B, Riegel W, Peters T, Peter H. Low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis complicated by pancytopenia and Pneumocystis carinii pneumonia. *J Rheumatol* 1991 18:1257-1259.

40.- Gruberg L, Thaler M, Rozenman J, Bank I, Pras M. *Nocardia asteroides* infection complicating Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1991 18:459-461.

41.- Antonelli M, Moreland L, Brick J. Herpes Zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly, low.dose methotrexate. *Am Jour Med* 1991 90:295-298.

42.- Graff G D, Schenberg K N, Wilke W S, Taylor T H. Low dose oral methotrexate in rheumatoid arthritis: an uncontrolled trial and review of the literature. *Sem Arthrtis Rheum* 1983 12:333-47.

43.- Anderson D J, Junoff E N. Herpes zoster infection in a patient in methotrexate given prednisone to prevent post-herpetic neuralgia [letter]. *Ann Intern Med* 1987 107:783

44.- Wallace R, Brown B, Onyi G. Skin, soft tissue and bone infections due to Mycobacterium chelonae chelonae: importance of prior corticosteroid therapy, frequency of disseminated infections, and resistance to oral antimicrobials other than clarithromycin. *Jour Infect Dis* 1992 166:405-412.

45.- Arnet F C, Edworthy S, Block D A, et al. The 1987 revised American College of Rheumatology criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987 30:517-517.

46.- Hochberg M C, Chang R W, Dwosh I et al. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1992 35:498.

47.- Arnold M H, O'Callaghan J, McCredie M, Beller E M, Kelly D E, Brooks P M. Comparative controlled trial of low dose weekly methotrexate versus azathioprine in rheumatoid arthritis: 3 year prospective study. *Br J Rheumatol* 1990 29:120-125.

48.- Jeurissen M E C, Boerbooms A M T, van de Putte L B A. Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991 34:961-972.

49.- Suarez Almazor M E, Fitzgerald A, Grace M, Russell A S. A randomized controlled trial of parenteral methotrexate compared with sodium aurothiomalate in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988 15:753-756.

50.- Glave-Testino C. Cardiel M H. Arce-Salinas A, Alarcón-Segovia D. Factors Associated with disease severity in Mexican patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1994 12:589-594.