

11244

8

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico o impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Alejandro E. Martínez de la Peña

FECHA: 13/02/03

FIRMA: [Signature]

**Dr. Alejandro Edgar Martínez de la Peña**

**Relación entre la actividad de la enfermedad e infección en pacientes con Espondiloartropatías (SpA).**

**Universidad Nacional Autónoma de México  
Hospital General de México.  
Servicio de Reumatología**

**Dr. Rubén Burgos-Vargas  
Asesor de tesis**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2003

BIBLIOTECA CENTRAL



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

## **Relación entre la actividad de la enfermedad e infección en pacientes con Espondiloartropatías (SpA).**

### **Resumen**

**Objetivo.** Evaluar la relación entre la actividad de la enfermedad y los signos y síntomas de infección en pacientes mexicanos con SpA.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio, exploratorio de la actividad de la enfermedad en pacientes consecutivos, no seleccionados con SpA. Las principales variables incluyeron signos y síntomas de infección gastrointestinal, vías aéreas altas y genitourinarias ocurridas dentro de las 12 semanas previas a la visita y en el último episodio de actividad de la enfermedad.

**Análisis estadístico.** Los datos categorizados fueron comparados usando  $\chi^2$  o la prueba de Fisher.

**Resultados.** Las características generales de la muestra ( $n = 95$ ) fueron: 62 hombres, 33 mujeres; edad promedio de  $26.4 \pm 8.4$  años; cincuenta y dos tuvieron espondilitis anquilosante (EA); 32 espondiloartropatía indiferenciada (SpA); seis artritis reactiva (ReA); y cinco con artritis psoriática (PsA). En total 53 (56%) pacientes tuvieron infecciones de vías aéreas superiores (43%), gastrointestinales (36%) o genitourinarias (21%). Las infecciones en EA y SpA ocurrieron en ~50% y fueron principalmente entéricas en el primer caso y respiratoria en el último. La infección ocurrió en 30 (86%) de 39 pacientes con enfermedad activa (grupo A) y 23 (41%) de 56 sin enfermedad activa (grupo B) ( $p < 0.001$ ). Las infecciones entéricas predominaron en el grupo A (47%;  $p = 0.00$ ), particularmente en los pacientes con EA (50%), SpA (55%) y las infecciones respiratorias en el grupo B (52%;  $p$ ). La actividad de la enfermedad fue atribuida por 22 (73%) pacientes a la infección; 19 (63%) pacientes del grupo A y 8 (35%) del grupo B recibieron antibióticos.

**Conclusión.** Las infecciones entéricas en pacientes mexicanos con SpA parecen jugar un papel en la fase de actividad de la EA y las espondiloartropatías indiferenciadas. El papel de las infecciones de vías aéreas superiores parecen menos significativas mientras que muchos pacientes con este tipo de infección no tienen SpA activa.

**Palabras clave:** Espondiloartropatías. Infección. Enfermedad Activa. Espondilitis Anquilosante.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Introducción

La relación entre las infecciones bacterianas y las espondiloartropatías (SpA), particularmente la artritis reactiva (ReA) ha sido reconocida por muchos años. Las infecciones entericas, genitourinarias y menos frecuentemente las del tracto respiratorio superior pueden desencadenar los cuadros de ReA, síndrome de Reiter y las SpA indiferenciadas, pero es poco conocido acerca de su papel en los episodios subsecuentes de la actividad de la enfermedad en pacientes con una larga evolución. Las infecciones prostáticas asintomáticas o poco sintomáticas en pacientes con EA y las infecciones por *Chlamydia* en mujeres han sido reportadas en algunos casos<sup>(1)</sup>. También las infecciones por *Salmonella*, *Yersinia* y *Campilobacter* como desencadenantes de una "Artritis Reactiva" en pacientes con EA establecida han sido reportadas esporádicamente. El incremento en el síndrome de Reiter post-venereo ha sido atribuido a reinfecciones gonocócicas y no gonocócicas.

Se han realizados diversos estudios en la búsqueda de bacterias a través de diferentes métodos en pacientes con SpA sin signos o síntomas de infección y el intento de relacionar la actividad de la enfermedad y los hallazgos de laboratorio. El aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* de las heces en pacientes con EA fue inicialmente asociada con la actividad de la enfermedad, pero estudios subsecuentes fallaron al confirmar tales observaciones. Similarmente, el estudio de los anticuerpos séricos contra la bacteria han producido datos inconsistentes.

Debido a la alta prevalencia de infecciones por bacterias artritogénicas y no artritogénicas en la población mexicana, nosotros hipotetizamos que las exposiciones repetidas a la bacteria puede jugar un papel importante para la prevalencia en edad temprana y episodios recurrentes de actividad de la enfermedad en pacientes con SpA. Hasta ahora, hemos identificado DNA de bacterias en células del líquido sinovial, y por otro lado, hemos detectado un nivel significativo de anticuerpos séricos contra una proteína de choque térmico de 60kDa de bacterianas artritogénicas en pacientes con SpA de larga evolución<sup>(2)</sup>.

En este estudio, investigamos la relación entre la actividad de la enfermedad SpA y las infecciones por evaluación clínica y un cuestionario directo de signos y síntomas de infección en pacientes consecutivos.

## Material y métodos

Se realizó un estudio exploratorio en pacientes consecutivos con SpA vistos en un periodo de diez meses en nuestro servicio. Dos observadores evaluaron la actividad de la enfermedad e infecciones de forma independiente. El primero, clasificó cada caso como enfermedad activa (grupo A) o inactiva (grupo B) acorde a la presencia o ausencia de artritis periférica y entesitis, lumbalgia inflamatoria, uveítis o concentración elevada de proteína C reactiva en el suero. El segundo observador, investigó la presencia o historia de infección por un cuestionario directo de 22 preguntas comprendiendo infecciones entericas, genitales, urinarias y de vías aéreas superiores. El momento de hacer el cuestionario este abarcó tres intervalos en retrospectiva antes de la visita: 1 a 4 semanas, 5 a 8 semanas y 9 a 12 semanas. La relación entre la actividad de la enfermedad e infección fue establecida al momento de la investigación y en el grupo B en el momento del último episodio de la actividad de la enfermedad.

El diagnóstico de la infección fue considerado en pacientes que cumplieron de forma completa los siguientes criterios a) infección entérica: fiebre o escalofrío y diarrea, (disminución de la consistencia de las heces); b) infecciones de vías aéreas superiores: flujo nasal, descarga nasal, tos productiva y dolor de garganta y c) infección genital o urinaria: descarga uretral o fiebre, escalofríos más disuria, tenesmo vesical, dolor suprapúbico o dolor renal. Asumiendo que algunos casos pudieron sólo tener historia de signos de infección, el estudio no consideró el uso de pruebas bacteriológicas diferentes a las realizadas en casos especiales.

**Análisis estadístico.** Tanto la actividad de la enfermedad como la infección fueron considerados ya sea positivos (presente) o negativo (ausente) y la comparación fue realizada con  $\chi^2$  o prueba de Fisher.

## Resultados

Noventa y cinco pacientes fueron incluidos en el estudio (62 hombres y 33 mujeres; con un promedio de edad de  $26 \pm 8.4$  años con EA ( $n=52$ ), SpA indiferenciada ( $n=32$ ), ReA ( $n=6$ ), y artritis psoriática ( $n=5$ ). En total, 53 (55.8%) de los pacientes refirieron signos y síntomas de infección dentro de las 12 semanas previas, las cuales correspondieron en orden a infecciones de vías aéreas superiores, intestinal y finalmente genitourinarias (Tabla 1). La prevalencia y sitio de infección fue diferente entre los grupos. En pacientes con ReA y artritis psoriática, las infecciones se presentaron en  $\geq 80\%$  de los casos mientras que en la EA y la SpA indiferenciada ocurrió en  $\sim 50\%$ . En contraste a los otros grupos, hubo más infecciones entericas que de vías aéreas superiores en pacientes con EA ( $p=0.005$ ).

Treinta y nueve pacientes (41%; grupo A) presentaron enfermedad activa y 56 (59%; grupo B) enfermedad inactiva en el momento de la investigación. Treinta pacientes (86%) en el grupo A y 23 pacientes (41%) en el grupo B tuvieron signos o síntomas de infección ( $p < 0.001$ ) (Tabla 2). El total de la frecuencia de infección y la frecuencia relativa de los signos o síntomas de infección entérica en pacientes con enfermedad activa (grupo A) fueron significativamente más altas que aquellas encontradas en el grupo B ( $p < 0.001$ ); las infecciones respiratorias fueron más frecuentemente encontradas en el último grupo. Diez y siete pacientes (60.7%) de 28 pacientes del grupo B tuvieron signos o síntomas de infecciones entéricas ( $n=8$ ), vías aéreas superiores ( $n=5$ ) y genitourinarias ( $n=4$ ) durante su último episodio de actividad de la enfermedad.

Acorde a los diagnósticos, la prevalencia total de infecciones entericas y de vías aéreas superiores en los pacientes con EA activa fueron más altas que en los pacientes del grupo B con EA (Tabla 3). En los pacientes con SpA indiferenciada del grupo A, el total de la prevalencia de infección entérica fue más frecuente que en pacientes con enfermedad inactiva (Tabla 3). La prevalencia de infecciones genitourinarias en los pacientes del grupo B con EA y SpA indiferenciada fue menor que en pacientes con enfermedad activa ( $p=0.973$ ). Hubo una infección entérica y una en vías aéreas superiores en ReA y tres infecciones de vías aéreas superiores en el grupo B; y una infección entérica en ReA del grupo A y del grupo B y dos de vías aéreas superiores en el grupo B.

Notablemente, 22 pacientes (73.33%) del grupo A y 12 (70.58%) del grupo B, atribuyeron el

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 1. Frecuencia total de infecciones acorde al diagnóstico y frecuencia relativa acorde al tipo de infección**

	Espondilitis Anquilosante (n=52)	Espondiloartropatía Indiferenciada (n=32)	Artritis Reactiva (n=6)	Artritis Psoriatica (n=6)	Total (n=95)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Con infección	26 (50.0)	18 (56.25)	5 (83.33)	4 (80.0)	53 (55.79)
Tipo de infección*					
Intestinal	11 (42.31)	6 (33.33)	0	2 (50.0)	19 (35.85)
Vías aéreas superiores	9 (34.61)	8 (44.44)	4 (80.0)	2 (50.0)	23 (43.39)
Genitourinarias	6 (23.08)	4 (22.22)	1 (20.0)	0	11 (20.75)

**TESIS CON FALTA DE ORIGEN**

\*Frecuencia relativa

Tabla 2. Frecuencia total de infecciones en SpA activa e inactiva y frecuencia relativa acorde al tipo de infección

	Grupo A (n=39)	Grupo B (n=56)	P
	n (%)	n (%)	
Con infección	30 (76.92)	23 (41.07)	<0.001
Tipo de infección*			
Intestinal	14 (46.67)	3 (13.04)	0.00
Vías aéreas superiores	11 (36.67)	12 (52.17)	0.474
Genitourinaria	5 (16.67)	8 (34.78)	0.921

\*Frecuencia relativa

TESIS CON  
 FALTA DE ORIGEN

ataque del presente y del último episodio de actividad de la enfermedad a la infección. Más pacientes con enfermedad activa recibieron antibiótico en el momento de la infección. Diez y nueve (63.33%) de 30 pacientes en el grupo A y 8 (34.78%) de 23 pacientes en grupo B. El efecto de este tratamiento en la actividad de la enfermedad fue, sin embargo, no determinado.

## Discusión

Los resultados de este estudio muestran una alta prevalencia de signos y síntomas de infección en pacientes consecutivos con SpA y una significativa asociación entre la actividad de la enfermedad y la infección. La prevalencia y el sitio de infección dependió en el diagnóstico clínico y en la actividad de la enfermedad. En pacientes con SpA, particularmente la EA, la prevalencia de infección enterica fue significativamente más alta que en pacientes con enfermedad inactiva, mientras que la prevalencia de infecciones en vías aéreas superiores en este grupo fue la más alta. Interesantemente, muchos pacientes en ambos grupos atribuyeron su último episodio de actividad de la enfermedad a la infección.

Este estudio muestra por primera vez la asociación entre la infección y la actividad de la enfermedad en pacientes con SpA sin importar el diagnóstico clínico en la duración de la enfermedad. Aunque el papel de la infección como desencadenante de la ReA es bien reconocido, poco es lo que se sabe acerca del papel en la actividad de la enfermedad en pacientes con SpA de larga evolución. Aparentemente, la asociación entre infección sintomática y la actividad de la enfermedad es raramente vista. Por ejemplo, sólo uno de 22 pacientes con EA seguidos por un año por Goodacre, et al<sup>(3)</sup> relacionó un episodio de actividad de la enfermedad a la infección. La *Salmonella* fue esporádicamente implicada en la aparición de la actividad de la enfermedad en la EA. El cuadro clínico recuerda la ReA en muchos pacientes<sup>(4)</sup> y un caso presentó compromiso cervical<sup>(5)</sup>. Algunos reportes de casos describieron el mismo fenómeno en pacientes con EA infectados por *Yersinia*<sup>(6)</sup> o *Campylobacter*<sup>(7)</sup>. En pacientes con síndrome de Reiter pos-venero quienes recibieron antibióticos como parte del tratamiento, la recida de la enfermedad apareció asociada con re-infecciones gonocócicas y no gonocócicas en pacientes de Inuit de Groelandia tratados con penicilina sola, eritromicina, o tetraciclina<sup>(8)</sup>. Estos datos pueden soportar la idea que la actividad de la enfermedad en pacientes con EA de países desarrollados no es relacionada a infecciones repetidas. En el caso de la ReA desencadenada por *Chlamydia*, la hipótesis sugiere que el curso de la enfermedad es relacionado a la persistencia de los antígenos de la *Chlamydia* en las articulaciones.

Nuestros hallazgos, en contraste, parecen consistentes con la hipótesis que el curso de la SpA en nuestra población puede ser relacionada a la recurrencia de infecciones por bacterias artrtrógenicas y quizá no artrtrógenicas. Las infecciones entericas y respiratorias en nuestro país representan una importante causa de morbilidad en todos los grupos de edad y mortalidad en niños. Una exposición repetida a la bacteria desde una infancia temprana explica la elevada proporción de pacientes con SpA de inicio juvenil y la característica de la enfermedad encontrada en nuestros pacientes. Igualmente nuestros datos son consistentes con la presencia de DNA de bacterias artrtrógenicas en las células del líquido sinovial en algunos de nuestros pacientes con SpA activa y de larga evolución, especialmente en el inicio juvenil de la EA.

Tabla 3. Frecuencia total de infecciones en EA activa e inactiva y SpA y frecuencia relativa acorde al tipo de infección\*

	Espondilitis Anquilosante (n=52)			Espondiloartropatía Indiferenciada (n=32)		
	Grupo A (n=22)	Grupo B (n=30)	P	Grupo A (n=14)	Grupo B (n=18)	P
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Con Infección	18 (81.8)	8 (26.67)	0.000	9 (64.28)	9 (50.0)	0.490
Tipo de infección†						
Intestinal	9 (50.0)	2 (25.0)	0.005	5 (55.55)	1 (11.11)	0.064
Vías aéreas superiores	7 (38.89)	2 (25.0)	0.027	3 (33.33)	5 (55.55)	1
Genitourinarias	2 (11.11)	4 (50.0)	0.973	1 (11.11)	3 (33.33)	0.613

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

El tipo de infecciones más frecuentemente referidos por los pacientes con enfermedad activa fueron aquellos que involucran intestino, alrededor de ~50% en EA y SpA indiferenciada. Mientras que ~35% de los pacientes con EA o SpA indiferenciada refirieron infecciones de las vías aéreas superiores. El orden del tipo de las infecciones en pacientes con enfermedad no activa fue genitourinaria (50%), enterica (25%) y respiratoria (25%), en EA y vías aéreas superiores (55%), genitourinaria (33%) y enterica (11%) en SpA indiferenciada. Aunque el número de pacientes con ReA y artritis psoriásica fue pequeño, hubo un mayor número de casos en este grupo que relacionaron la infección a la actividad de la enfermedad. Muchos pacientes con enfermedad no activa tuvieron infecciones de vías aéreas altas, incluyendo resfriado común, sin embargo, el hecho de que casi un tercio de los pacientes con EA activa o SpA indiferenciada tuvieron tal tipo de infecciones aumenta la posibilidad que alguna otra bacteria o aún virus puedan ser implicadas en la patogénesis de la actividad de la enfermedad en la SpA. Esta posibilidad puede explicar la presencia de DNA de una bacteria no asociada a la enfermedad en las articulaciones de pacientes con SpA(). La prevalencia de infecciones genitales o urinarias en ambos grupos fue similar y en el grupo de pacientes con enfermedad activa fue menos frecuente que en infecciones entericas o de vías aéreas superiores. Así la relevancia dada al aislamiento de bacterianas en la orina o en las secreciones vaginales de pacientes con EA y proteína C reactiva como medidor de la actividad de la enfermedad necesitan ser re-evaluados.

Debido a que la probabilidad de una positividad para una prueba diagnóstica en la ReA posterior al examen depende grandemente en la presencia de signos y síntomas de infección(), la identificación de los organismos involucrados en la actividad de la enfermedad en alrededor del 75% de nuestros pacientes con EA activa o SpA pudo ser altamente posible. En este caso, estudios futuros pueden ser capaces de evaluar el papel de la bacteria en el curso clínico de la SpA en las poblaciones de alto riesgo de infecciones recurrentes.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Bibliografía

---

- <sup>1</sup> Lange U, Teichmann J. Ankylosing spondylitis and genitourinary infection. *Eur J Med Res* 1999 Jan 26;4(1):1-7
- <sup>2</sup> Cuchacovich R, Shankar J, Qun Huang W, Calvo A, Vega L, Burgos-Vargas R, Sing R, Flores D, Castro I, and Espinoza L. Detection of Bacterial DNA in Latin American Patients with Reactive Arthritis by Polymerase Chain Reaction and Sequencing Analysis. *J Rheumatol* 2002;29:1426-9.
- <sup>3</sup> Goodacre JA, Mander M, Dick WC. Patients with ankylosing spondylitis show individual patterns of variation in disease activity. *Br J Rheumatol* 1991 Oct;30(5):336-8
- <sup>4</sup> Paul IR, Mitchell ES, Bell AL. Salmonella reactive arthritis in established ankylosing spondylitis. *Ulster Med J.* 1988;57:215-7
- <sup>5</sup> Gran JT, Paulsen AQ, Gaskjenn H, Schulz T. Reactive arthritis of the cervical spine due to *Yersinia enterocolitica* in a patient with preexisting ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1992;21:95-6
- <sup>6</sup> Schaad UB. Reactive arthritis associated with *Campylobacter* enteritis. *Pediatr Infect Dis.* 1982;1:328-32
- <sup>7</sup> Bardin T, Enel C, Cornelis F, Salski C, Jorgensen C, Ward R, Lathrop GM. Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. *Arthritis Rheum* 1992 Feb;35(2):190-4