



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE HIDROXICLOROQUINA
Y LA RESISTENCIA A FLUOROQUINOLONAS
EN INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS
CAUSADAS POR *ESCHERICHIA COLI*
EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
DRA. KAREN EUGENIA FÉREZ BLANDO**

**TUTORES DE TESIS
DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
DR. ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO
DR. YEMIL ATISHA FREGOSO**

México, Distrito Federal
2015





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.

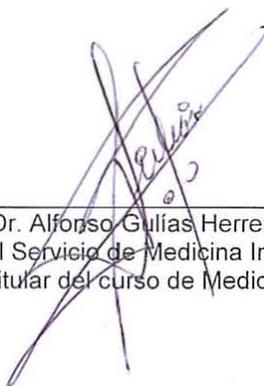
Asociación entre el uso de hidroxiclороquina y la resistencia a fluoroquinolonas en infecciones de vías urinarias causadas por *Escherichia Coli* en pacientes con Artritis Reumatoide



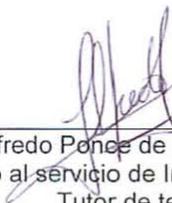
Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Alfonso Guillás Herrero
Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Medicina Interna



Dr. Alfredo Ponce de León Garduño
Profesor adscrito al servicio de Infectología del INCMNSZ
Tutor de tesis



Dr. Yemil Atisha Fregoso
Profesor adscrito al servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Tutor de tesis

ÍNDICE

Portada

Hoja de Firmas 2

Índice 3

1. Introducción y marco teórico 4

2. Planteamiento del problema 13

3. Justificación 13

4. Objetivos 13

5. Material y métodos 14

6. Resultados 16

7. Discusión 21

8. Conclusiones 23

9. Bibliografía 24

Marco teórico

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmune, inflamatoria, crónica, que afecta individuos que se encuentran en etapas productivas; causa discapacidad, y requiere atención y tratamiento continuo.¹ Se caracteriza por una poliartritis simétrica que afecta a pequeñas y grandes articulaciones con evolución hacia la deformación y destrucción articular.

La AR tiene un impacto importante en la calidad de vida, y está asociada a un aumento en la mortalidad cuando se compara a estos pacientes contra la población general.² Si no se diagnostica de manera temprana ni se trata de manera oportuna puede llevar a la discapacidad, a la disminución en la esperanza de vida, y generar elevados costos para el paciente, su familia y la sociedad.

La incidencia y manifestaciones clínicas varían según la región geográfica. Cardiel y Rojas-Serrano estimaron una prevalencia en la ciudad de México de 1.6% en personas mayores de 18 años, con una relación mujer:hombre de 8:1. Se estima que en Latinoamérica la AR inicia en promedio a los 40 años de edad, aproximadamente 10 años antes que en poblaciones de raza blanca, como Estados Unidos y Europa.^{3 4}

Se manifiesta principalmente por la presencia de dolor en las articulaciones afectadas, que inicialmente puede ser leve e intermitente, pero que puede llegar a ser muy intenso y persistente. El dolor se asocia a otros síntomas como inflamación, rigidez⁵ y reducción de la movilidad y la funcionalidad de los pacientes. Aproximadamente en dos terceras partes de los pacientes, comienza de forma insidiosa con fatiga, anorexia, debilidad generalizada y sintomatología musculoesquelética vaga, hasta que se hace evidente la sinovitis.⁶

El aumento en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes se ha atribuido a diferentes factores, incluyendo complicaciones relacionadas al tratamiento, aumento del riesgo de infecciones y manifestaciones extra-articulares de la enfermedad (nódulos

reumatoides, Síndrome de Sjögren, epiescleritis, escleritis, involucro pulmonar intersticial o pericárdico, vasculitis sistémica y Síndrome de Felty)⁷, y comorbilidades como diabetes, hipertensión y cardiopatías⁸. Dos estudios de la Clínica Mayo mostraron que los pacientes con AR tienen el doble de riesgo de desarrollar falla cardíaca congestiva y que la presencia de inflamación sistémica está asociada a un factor de riesgo adicional para muerte cardiovascular.⁹

El tratamiento temprano y agresivo con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) tradicionales y biológicos han demostrado disminuir la incapacidad y la progresión radiográfica.¹⁰ Los objetivos del tratamiento se enfocan a la reducción de la intensidad de las manifestaciones clínicas, la interrupción del deterioro y la inducción a la remisión. Además de la eficacia de los tratamientos para cada una de estas enfermedades, la eficiencia a mediano y largo plazo depende de factores como el apego al tratamiento, los recursos económicos, las redes de apoyo, el enfrentamiento de la enfermedad y el conocimiento de la patología.¹¹

La terapia combinada con FARMEs sintético es una estrategia terapéutica ampliamente utilizada en México y tiene una mayor frecuencia de uso que los agentes biológicos, ya que hay una amplia disponibilidad y representa un menor gasto para las instituciones públicas de salud. Se estima que entre el 50 y el 70% de los pacientes con AR reciben en algún momento de su evolución tratamiento combinado con FARMEs sintéticos¹².

El metotrexate se recomienda como FARME sintético de primera línea debido a que mejora la capacidad funcional y reduce la progresión radiográfica con un buen perfil de seguridad.¹³ La terapia combinada con FARME deberá ser considerada una conducta justificada en las siguientes situaciones: en pacientes con enfermedad temprana activa de moderada a grave, con persistencia de sintomatología posterior a los 3 meses del inicio de un FARME y en presencia de varios factores de mal pronóstico.¹⁴

La terapia combinada con FARME debe incluir al metotrexate como fármaco eje.¹⁵ La terapia combinada de metotrexate con leflunomida, cloroquina o hidroxiclороquina y/o sulfasalazina ha probado ser eficaz en la reducción de los signos o síntomas de enfermedad activa en casos de respuesta inadecuada a la monoterapia¹⁶.

Los pacientes con AR tienen una susceptibilidad a infecciones aumentada. Las causas incluyen la alteración intrínseca del sistema inmunológico debido a la enfermedad en sí misma, esto es debido a trastornos en las funciones de las células T. Por otro lado, el mecanismo de acción de la terapia usada como tratamiento de la AR incluye la inmunosupresión que también aumenta el riesgo de infecciones. Así mismo, se han identificado otros factores como edad avanzada, leucopenia y comorbilidades como diabetes mellitus, alcoholismo y demencia que también se han relacionado al aumento en la susceptibilidad a infecciones. Se ha encontrado que los índices de severidad de la AR, como VSG elevada y factor reumatoide positivo, son predictores para desarrollo de infecciones serias en estos pacientes.

Mhuircheartaigh, et al, estudiaron una cohorte de pacientes con AR incidente de 1995 a 2007, conformada por 464 pacientes, que se compararon con 609 pacientes con AR incidente de 1955 a 1994. Las infecciones más comunes fueron bacteremia/septicemia, neumonía e infecciones de tejidos blandos, aunque también se reportaron artritis séptica, osteomielitis, urosepsis, pielonefritis e infecciones intraabdominales. Se reportaron 8.2 infecciones por 100 pacientes durante el tratamiento con agentes biológicos, y 7.9 infecciones por 100 pacientes en pacientes que no habían usado estos agentes¹⁷.

El metotrexate (MTX) inhibe la función de los granulocitos, reduce la quimiotaxis, la activación de las proteasas, la producción de leucotrieno B4 y la generación de radicales superóxido; aunque no se han observado cambio en las células T circulantes ni en su

actividad. MJ van der Veen, et al, hicieron un estudio prospectivo para investigar la frecuencia y tipo de infecciones y uso de antibióticos en pacientes con AR en tratamiento con MTX (77 pacientes) vs pacientes con AR sin tratamiento con MTX (151 pacientes). Se encontró que en el grupo de MTX se presentaron más infecciones y más uso de antibióticos con un riesgo relativo (RR) de 1.52 y 1.49 respectivamente. Las infecciones que presentaron fueron principalmente de vías respiratorias y tejidos blandos. El uso de prednisona y la duración del tratamiento con metotrexate no afectaron la incidencia de infecciones o el uso de antibióticos. La gravedad de las infecciones no fue suficiente para suspender el tratamiento con MTX. ¹⁸

Los esteroides son otro tratamiento utilizado en la AR. Ruysen-Witrand et al, hicieron una revisión sistemática de la literatura. Encontraron que sí hay un riesgo aumentado de infección en pacientes usando este medicamento, y que está relacionado a la dosis. En pacientes usando menos de 5mg/día el RR=1.32 (IC95% (1.06-1.63)), y con dosis entre 6 y 10 mg/día determinaron un RR=1.95 (IC95% (1.53-2.46)). Sin embargo, no hay estudios prospectivos que confirmen esta información. ¹⁹

Dentro de las infecciones que presentan los pacientes con AR, las infecciones de vías urinarias (IVU) tienen un alto índice de incidencia. En la población general estas infecciones representan la tercera causa de morbilidad en México, y la primera causa de consulta médica en mujeres en edad reproductiva. En adultos de 25 a 44 años de edad se estima una tasa de incidencia de 3,000 por 100,000 habitantes, y en mayores de 60 años, la tasa de incidencia fue de 6,000 por cada 100,000 habitantes. ^{20,21}. Se estima que un tercio de las mujeres habrán presentado al menos una IVU sintomática para la edad de 24 años, y que más de la mitad de la población femenina habrá presentado una durante su vida. ²²

Algunas definiciones importantes a considerar son:

Bacteriuria asintomática: más de 100,000 unidades formadoras de colonias de un mismo microorganismo por mililitro (10^5 UFC/ml) de orina en ausencia de síntomas.²⁵

Infección no complicada de vías urinarias: síntomas característicos (disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, urgencia, dolor suprapúbico, nicturia y hematuria) en pacientes que tienen un tracto urinario (anatómica y fisiológicamente) normal, que no presentan datos de afección sistémica (fiebre, vómito persistente, deshidratación) y no tienen antecedentes de enfermedades renales o comorbilidades (diabetes, inmunocomprometidos).^{23,25}

Infección complicada de vías urinarias: infección recurrente o el involucro de la vía urinaria alta con: fiebre, náusea, vómito, dolor lumbar y ataque al estado general. También se incluyen todos los casos en que se presenten alteraciones anatómicas y la que se presenta en hombres.²⁵

Pielonefritis aguda no complicada: infección del parénquima renal secundaria a una IVU baja. El paciente presenta: ataque al estado general, polaquiuria, disuria, hematuria, dolor en región lumbar y en flanco, fiebre $>39^{\circ}\text{C}$ que dura más de 48 horas, y/o signo de Giordano positivo.²⁵

Reinfección: dos cuadros de IVU ocasionados por diferentes microorganismos en un lapso de <6 meses.²⁵

Infección recurrente: más de 3 cuadros de IVU en un lapso de 12 meses ó 2 episodios en menos de 6 meses.^{24,25}

Persistencia bacteriana: es la evidencia microbiológica de crecimiento bacteriano a pesar de un tratamiento adecuado.²⁶

Las bacterias que generalmente producen IVU son gram negativas de origen intestinal; de estas *Escherichia coli* representa el 75-95%, y el resto es causado por *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Enterobacter sp.*²⁷ Entre las bacterias gram positivas los *Enterococos*, *Staphylococcus* y *Streptococcus agalactie* son los más frecuentes.²⁸

Los microorganismos llegan al tracto urinario por vía hematógica y por vía ascendente, esta última es responsable del 95% de las infecciones. Inicia con la colonización de bacterias en la uretra.²⁹ Existen múltiples mecanismos de defensa, anatómicos e inmunológicos, que evitan las invasiones tisulares del aparato urinario. Entre ellos está: vaciado completo y periódico de la vejiga, acidez urinaria, excreción de urea que tiene efecto bacteriostático, efecto fagocítico de la mucosa vesical, actividad inmune celular y producción de anticuerpos IgA.³⁰

Desde el punto de vista epidemiológico, las infecciones de las vías urinarias pueden clasificarse en asociadas a cuidados de la salud (hospitalarias y centros de cuidados crónicos) y comunitarias, estén asociadas o no a catéteres o sondas urinarias.³¹

En el caso de las infecciones del tracto urinario asociadas a cuidados de la salud, 40% se desarrolla en hospitales y de ellas 23% en la Unidad de Cuidados Intensivos, y la mayoría de estas en relación al uso de catéteres urinarios.³² Estos interfieren con los mecanismos de defensa innatos, y permiten la formación de biofilm que favorece la colonización bacteriana. La mayoría de los microorganismos entran a la vejiga ascendiendo por la uretra desde el perineo, aunque también se han aislado, en 15% de los casos, clusters de infecciones intrahospitalarias en relación a inadecuada higiene de manos del personal de salud.³³

En cuanto a la etiología microbiológica de las IVUs asociadas a catéteres urinarios, las enterobacterias son los patógenos aislados más comúnmente. Otros incluyen *Cándida*

sp, *enterococos* y *Pseudomonas aeruginosa*. De acuerdo a datos reportados en el NHSN, entre 2006 y 2007, 24.8% de los aislamientos por *E. coli* en estos pacientes, eran resistentes a fluoroquinolonas.³⁴

La duración del cateterismo es el factor de riesgo más importante asociado a bacteriuria. Se estima que el 26% de los pacientes tendrá bacteriuria después de tener un catéter urinario por 2 a 6 días. Todos los pacientes con catéteres por más de un mes presentarán bacteriuria. Las mujeres tienen mayor riesgo que los hombres (RR 1.7 a 3.7). Otros factores de riesgo identificados incluyen: edad >50 años, enfermedad no quirúrgica, hospitalización en el servicio de ortopedia o urología, diabetes mellitus, creatinina sérica >2mg/dl.³⁵

El tratamiento de la infección urinaria debe ser individualizado, lleva como objetivo erradicar la infección, descubrir y corregir anomalías funcionales o anatómicas, prevenir recidivas, preservar la función renal.³⁶ Se debe administrar un medicamento antibacteriano, pudiendo utilizarse también acidificadores de la orina y antisépticos urinarios.³⁷

En la actualidad, el patrón de susceptibilidad de las bacterias ha cambiado por la resistencia que va en aumento derivada del uso indiscriminado de antimicrobianos. El punto de corte recomendado por el Consenso Mexicano de Infección de Vías Urinarias en Niños y Adultos así como de la IDSA (Infectious Diseases Society of America) para poder considerar un antibiótico adecuado como tratamiento empírico en la población mexicana debe ser igual o menor a 20%.²⁵

La resistencia a algunos antibióticos entre las bacterias uropatógenas varía según la localización y la edad de los pacientes. La resistencia a fluoroquinolonas en *E. coli* uropatógenas se ha descrito entre el 5 y el 25%, dependiendo del centro. En 2008,

Arredondo et al reportaron la resistencia de 907 *E. coli* uropatogénicas aisladas en pacientes de la Ciudad de México. Encontraron que las aislamientos eran resistentes principalmente a Ampicilina (74%), trimetoprim-sulfametoxazol (60.1%) y ciprofloxacino (32.6%). El antibiótico oral más efectivo fue la nitrofurantoína (7.4%).³⁸ Otro estudio en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México de 2010 analizó 1479 urocultivos, de los cuales sólo se incluyeron 404 con desarrollo: 240 de pacientes ambulatorios y 164 de hospitalizados. En los pacientes ambulatorios, la bacteria aislada más frecuentemente fue *E. coli*, seguida de enterococos y *Klebsiella pneumoniae*; en los hospitalizados *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y hongos (23%). En los pacientes ambulatorios la resistencia de *E. coli* fue de 50% a fluoroquinolonas y de 66% a sulfas; en los hospitalizados de 71 y 66% respectivamente. *P. aeruginosa* presentó 38% de resistencia a los aminoglucósidos y carbapenémicos, y 100% a la piperacilina, los enterococos tuvieron 50% de resistencia a fluoroquinolonas.

La resistencia bacteriana es un fenómeno multifactorial que se asocia con el uso innecesario de antibióticos, tratamientos incompletos, indicaciones incorrectas o resistencia cruzada por indicaciones diferentes, como sucede con las fluoroquinolonas empleadas para infecciones respiratorias. Otros factores que aumentan la resistencia bacteriana es el uso reciente de antibióticos (RR=5.1), diabetes tipo 2 (RR=3.1), hospitalización reciente (RR=2.5), uropatía obstructiva (RR=2.2),³⁹ IVU previa, sexo masculino, hemodiálisis, procedimientos urológicos en los últimos 3 meses, catéteres urinarios, residencia en centros de cuidados crónicos y la edad avanzada.⁴⁰

Como se mencionó anteriormente, la cloroquina es uno de los tratamientos actuales para la AR. Se trata de un medicamento que inicialmente fue usado como tratamiento antimalárico, y aún se usa en algunas regiones con esa finalidad. Sin embargo, recientemente se ha propuesto que esta molécula (7-cloro-4 dietilamino-1-

metilbutanilo-quinolina) puede tener suficiente actividad antibacteriana como para conferir resistencia selectiva a algunas especies de bacterias.

De la cloroquina se originó el ácido nalidíxico, de donde se derivan las fluoroquinolonas. Por lo anterior ambas sustancias comparten rasgos estructurales, lo que se cree favorece la actividad antibacteriana de la cloroquina y que genera la resistencia a fluoroquinolonas en bacterias tales como *E. coli*. Este fenómeno fue observado por Davidson et al, quienes aislaron bacilos gram negativos de coprocultivos de pacientes de 5 clínicas rurales en Guyana durante 4 años. Los pacientes jamás habían estado expuestos a quinolonas, pero sí a cloroquina como antimalárico. Se realizó PCR para mutaciones QRDR (quinolone resistance determining region) y encontraron un aumento en la resistencia estadísticamente significativo e incluso mayor resistencia después de una epidemia por *P. vivax* donde los pacientes recibieron mayores dosis de cloroquina. Ellos propusieron que la cloroquina inhibe el crecimiento de *E. coli* in vitro, sin embargo, faltan más estudios que lo comprueben.^{41 42 43} Tampoco hay estudios que hayan buscado esta asociación en pacientes con AR tratados con cloroquina.

Planteamiento del problema:

Las infecciones de vías urinarias tienen una alta incidencia en la población general y la resistencia a antibióticos es un problema creciente, esto no es una excepción en los pacientes con AR. Se ha propuesto que el uso de antimaláricos puede modificar los patrones de resistencia en *E. coli*, sin embargo aún falta evidencia que lo confirme y podría tener una repercusión clínica importante en este grupo.

Justificación:

Las infecciones de vías urinarias son parte importante de la morbilidad en pacientes con AR, por lo que encontrar una asociación entre el uso de cloroquina y un aumento en la resistencia a fluoroquinolonas en bacterias tales como *E. coli*, ayudará a la mejor selección de tratamientos así como a la identificación oportuna de factores de riesgo para resistencia microbiana en pacientes con AR.

Objetivo primario:

Encontrar la asociación entre el uso de cloroquina en pacientes con AR y el desarrollo de resistencia a fluoroquinolonas en *E. coli* en infecciones de vías urinarias.

Hipótesis:

Existe una asociación entre el uso de cloroquina y la presencia de *E. coli* resistente a fluoroquinolonas en infecciones de vías urinarias de pacientes con AR (diferencia mayor al 10% de uso de quinolonas entre aquellos pacientes que tienen resistencia vs aquellos que no).

Material y métodos:

Se trata de un estudio retrolectivo de casos y controles. Se identificaron todos los pacientes con infecciones de vías urinarias y AR de acuerdo al cruce de los registros del departamento de Infectología y archivo clínico del INCMNSZ para ambos diagnósticos. Se seleccionaron de forma consecutiva los pacientes con infecciones por *E. coli*, con cepas resistentes (casos) sensibles a quinolonas (controles) y se compararon sus datos clínicos, incluyendo duración de la enfermedad y exposición a tratamiento para AR (tipos de medicamentos) y exposición reciente a antibióticos.

La variable principal de exposición fue el uso previo de antimaláricos y la de desenlace (preseleccionada por el diseño de estudio) el desarrollo de resistencia a quinolonas.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide según los criterios del ACR/EULAR de 2010
- Que hayan presentado una infección de vías urinarias por *E. coli* documentada con aislamiento en el laboratorio de microbiología entre 2011 y 2013

Criterios de exclusión:

- Pacientes en los cuales no haya datos completos en el expediente
- Pacientes que no tengan por lo menos una visita previa en los seis meses previos a la infección de vías urinarias

El tamaño de muestra se determinó tomando en cuenta un uso esperado de quinolonas de 50% y una diferencia clínicamente significativa de 10 puntos porcentuales, con un alfa de 0.05 y un poder del 80%. Por lo que se incluyeron 225 pacientes.

Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva para las características demográficas de los casos y controles. Las variables continuas se compararon con t de student o U de Mann Whitney dependiendo de la distribución de las variables. Se usó

análisis con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher según correspondiera para el análisis de las variables nominales. El valor significativo de P se estableció en <0.05 . Para el análisis multivariado se incluyeron en el modelo aquellas variables con valor de p menor a 0.15 en el análisis univariado.

Resultados

El total de la muestra se constituyó por 225 pacientes de los cuales el 96% eran mujeres. El promedio de edad y desviación estándar de los pacientes con AR con uso de hidroxicloroquina fue de 50.81 ± 15.66 años, y del grupo control 60.24 ± 15.35 años. La descripción demográfica de la muestra puede observarse en la Tabla 1. En cuanto a comorbilidades de esta población, la más frecuente fue hipertensión arterial sistémica, y el factor de riesgo más frecuente para presentar una IVU fue tener IVU de repetición, el resto de los factores se muestra en la Tabla 2.

El tiempo de evolución de la Artritis Reumatoide fue de 14.02 ± 9.4 años. Específicamente, en el grupo con uso de hidroxicloroquina fue de 12.33 ± 8.67 años, y el grupo control 16.63 ± 9.48 años. En cuanto al tratamiento, 61.3% de los pacientes recibía Metotrexate, 49.7% hidroxicloroquina, 28.9% Prednisona, 23.6% Azulfidina y 11.6% Leflunomida. El 40.4% era clase funcional I, 23.1% clase funcional II, 18.7% clase funcional III, 17.8% clase funcional IV. El 18.2% de los pacientes estaba con enfermedad activa en la última consulta (ver tabla 3).

Se encontró resistencia a ciprofloxacino en 102 pacientes (45.3%). Las variables que se asociaron a resistencia a ciprofloxacino en el modelo univariado fueron: IVU 6 meses previos, el uso previo de antibióticos, la Diabetes mellitus y la clase funcional de la AR. (ver tabla 4). El uso de hidroxicloroquina no se asoció con la resistencia a ciprofloxacino ($p=0.458$).

Se realizó un modelo de predicción en el análisis multivariado, las variables que se mantuvieron con asociación significativa ($p < 0.1$) se muestran en la Tabla 5. El área bajo la curva para la predicción de estas (procedimientos urológicos, clase funcional de AR y uso previo de antibióticos) y para la resistencia a ciprofloxacino fue de 0.655 ($p < 0.001$).

En este modelo, a pesar del ajuste con las variables significativas del análisis univariado, el uso de cloroquina se mantuvo sin asociación significativa con la presencia de resistencia a ciprofloxacino.

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada

	n=225 (%)
Edad	54.9±16.2
Sexo femenino	215 (96)
IVU previa (6 meses)	68 (30.2)
Antibiótico previo	68 (30.2)
Aislamiento previo	
E. coli Ciprofloxacino sensible	31 (13.8)
E. coli Ciprofloxacino resistente	21 (9.3)
Klebsiella sp	2 (0.9)

Los resultados están expresados como n(%) o media aritmética + Desviación estándar. IVU= infección de vías urinarias

Tabla 2. Comorbilidades y factores de riesgo para IVU resistente en la población estudiada

	n=225 (%)
Hipertensión arterial	59 (26.2)
IVU repetición	52 (23.1)
Diabetes mellitus	40 (17.8)
Incontinencia urinaria	28 (12.4)
Sonda Foley 6 meses previo	21 (9.3)
Litiasis renoureteral	20 (8.9)
Hospitalización 6 meses previo	19 (8.4)
Procedimientos urológicos	13 (5.8)
Uropatía obstructiva	5 (2.2)
Centros de cuidados crónicos	1 (0.4)
Hemodiálisis	1 (0.4)

Los resultados están expresados como n(%). IVU= infección de vías urinarias

Tabla 3. Características de la Artritis Reumatoide en la población estudiada

	n=225 (%)
<i>Clase funcional</i>	
<i>I</i>	91 (40.4)
<i>II</i>	52 (23.1)
<i>III</i>	42 (18.7)
<i>IV</i>	40 (17.8)
<i>Activo la última consulta</i>	41 (18.2)
<i>Tratamiento</i>	
<i>Metotrexate</i>	138 (61.3)
<i>Hidroxicloroquina</i>	112 (49.7)
<i>Prednisona</i>	65 (28.9)
<i>Azulfidina</i>	53 (23.6)
<i>Leflunomida</i>	26 (11.6)

Los resultados están expresados como n(%).

Tabla 4. Variables en modelo univariado

	Sensible Ciprofloxacino n(%)	Resistente Ciprofloxacino n(%)	RM (Intervalo de confianza95%)	p
Uso cloroquina 6 meses previos	64 (52)	48 (47.1)	0.819 (0.484-1.386)	0.458
<i>Uropatía Obstructiva</i>	1 (0.8)	4 (3.9)	4.980 (0.548-45.274)	0.115
<i>Procedimientos Urológicos</i>	3(2.4)	10(9.8)	4.348 (1.163-16.251)	0.018
<i>Clase funcional AR I/II y III/IV</i>	33(26.8)	49(48)	2.521 (1.445-4.400)	0.001
<i>Incontinencia Urinaria</i>	10(8.1)	18(17.6)	2.421 (1.063-5.514)	0.031
<i>Centros cuidados crónicos</i>	1(0.8)	0(0.0)	2.421 (1.063-5.514)	0.547
<i>Antibiótico previo</i>	27 (22)	41 (40.2)	2.390 (1.335-4.278)	0.003
<i>Diabetes Mellitus</i>	16 (13)	24 (23.5)	2.058 (1.025-4.130)	0.040
<i>IVU previa 6 meses</i>	29 (23.6)	39 (38.2)	2.007 (1.127-3.573)	0.017
<i>Hospitalización 48 hrs (6 m)</i>	8 (6.5)	11(10.8)	1.738 (0.671-4.499)	0.250
<i>IVU repetición</i>	23(18.7)	29(28.4)	1.727 (0.925-3.227)	0.085
<i>Hipertensión Arterial Sistémica</i>	27 (22)	32 (31.4)	1.625 (0.894-2.955)	0.110
<i>Litiasis RU</i>	9 (7.3)	11(10.8)	1.531 (0.608-3.854)	0.363
<i>Sonda foley</i>	10 (8.1)	11(10.8)	1.366 (0.555-3.359)	0.496
<i>Prednisona</i>	34(27.6)	31(30.4)	1.143 (0.641-2.037)	0.651
<i>Azulfidina</i>	28(22.8)	25(24.5)	1.102 (0.594-2.042)	0.759
<i>Activa última consulta</i>	26(21.1)	15(14.7)	0.643 (0.320-1.293)	0.213
<i>Metotrexate</i>	82(66.7)	56(54.9)	0.609 (0.354-1.046)	0.071
<i>Leflunomida</i>	17(13.8)	9(8.8)	0.603 (0.257-1.418)	0.243
<i>Hemodiálisis</i>	0(0.0)	1(1.0)	0.451 (0.390-0.521)	0.271

Los resultados de 225 pacientes incluidos, expresados como n(%). IVU= infección de vías urinarias.RU= renouretal, AR= Artritis Reumatoide, RM= Razón de momios, hrs=horas, m= meses

Tabla 5. Variables con significancia ($p < 0.10$) en el modelo multivariado

	<i>RM</i> (Intervalo de confianza 95%)	<i>p</i>
<i>Procedimientos urológicos</i>	3.485 (0.901-13.48)	0.071
<i>Clase funcional AR</i>	2.139 (1.198-3.818)	0.010
<i>Antibiótico previo</i>	1.899 (1.031-3.498)	0.040

AR= Artritis Reumatoide. RM= razón de momios

Discusión

En este estudio no se encontró asociación entre el uso previo de hidroxiclороquina y resistencia a ciprofloxacino. Esto contrasta con lo publicado por Davidson, et al en 2008 donde se relacionó a los antimaláricos con la resistencia a quinolonas. Es importante señalar que las poblaciones fueron diferentes, ya que en su estudio los pacientes jamás habían estado expuestos a estos antibióticos, mientras que en el nuestro más de la mitad de los pacientes habían recibido algún antibiótico al menos 6 meses antes del evento. Sin embargo, ambos estudios son retrospectivos y de causalidad, y aún no hay estudios prospectivos aleatorizados que busquen esta asociación.

En nuestro estudio el uso previo de antibióticos fue una variable significativa para el desarrollo de resistencia, lo cual apoya lo previamente observado por otros autores.

Cabe destacar que la clase funcional de la AR sí mostró una fuerte asociación con el desarrollo de resistencia a ciprofloxacino. Esta relación no está reportada en estudios previos. Es difícil establecer la relación causal entre estos dos fenómenos, sin embargo, se puede especular que esto se debe a que la clase funcional refleja la carga de la actividad de la enfermedad, e implica inmovilidad, acceso limitado a servicios de salud y uso de inmunosupresores; lo que lo convierte en un marcador indirecto de complicaciones. No obstante en el análisis multivariado la clase funcional permanece significativa a pesar del ajuste por algunas de estas variables.

Otra explicación a este fenómeno podría ser que los pacientes con AR clase funcional III/IV han recibido por largo tiempo medicamentos inmunosupresores, y que estos pudieran tener algún efecto sobre la microbiota. Se ha evidenciado en otras infecciones cómo una alteración en la microbiota intestinal puede permitir el crecimiento de gérmenes específicos, como en el caso de *C. difficile*.⁴⁴ Pudiera ser que los

inmunosupresores trastornen la microbiota de los pacientes, y que esto seleccione gérmenes con resistencia a ciprofloxacino. Por ejemplo, se ha descrito que el metotrexate usado como quimioterapéutico disminuye el número y la diversidad de la microbiota.⁴⁵ Esto no ha sido estudiado en las dosis que reciben los pacientes con AR.

Adicionalmente, los pacientes con clases funcionales III/IV generalmente pertenecen a grupos de mayor edad. Chávez-Valencia et al propusieron a la edad avanzada como un factor de riesgo para IVU resistentes⁴⁰ lo que está también asociado y es proporcional al avance de la clase funcional en la AR.

Con base a lo anterior y a los hallazgos de nuestro estudio, se debe tener precaución al momento de elegir una fluoroquinolona para tratar un paciente con AR clase funcional III/IV.

Por otro lado, la tasa de resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino reportada en nuestro estudio fue de 47.1%. En los urocultivos de pacientes externos en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán de 2012 a 2014, la resistencia de esta bacteria a ciprofloxacino fue de 59.5%.²⁵ En el Hospital General de la Ciudad de México estimaron una resistencia a fluoroquinolonas de 89.7%.⁴⁶ A nivel mundial la resistencia varía entre el 5 y 25%, dependiendo del centro.

Este dato impacta en la práctica médica actual, pues una vez más se demuestra la importancia de la elección adecuada de la antibioticoterapia empírica, conscientes de que cada vez que el paciente consume antibióticos aumenta el riesgo de generar resistencia y esto incrementa la mortalidad.

La prevalencia de DM2 en pacientes con AR en nuestro estudio fue de 17.8%, mayor al reportado en la población mexicana (9.2%)⁴⁷ y mayor al reportado en una cohorte de pacientes mexicanos con diagnóstico temprano de AR (3.8%)⁴⁸. Esto probablemente se deba a que se seleccionaron pacientes con diagnóstico de AR e IVU, y la DM2 es un factor de riesgo para desarrollar IVUs, por lo que obtuvimos una población sesgada con un mayor porcentaje de diabéticos.

Conclusiones:

El uso de hidroxicloroquina no se asoció a resistencia a fluoroquinolonas en pacientes con AR e infección de vías urinarias por *E. coli*. Sin embargo, en este estudio se encontró una asociación entre la clase funcional III/IV de la enfermedad y la resistencia de *E. coli* a fluoroquinolonas.

Referencias:

-
- ¹ Delgado-Vega, A. Epidemiología genética de la artritis reumatoide: ¿qué esperar de América Latina? *Biomédica* 2006;26:562-84
 - ² Ariza-Ariza R. Direct costs of medical attention to Mexican patients with rheumatoid arthritis in a tertiary care center. *Clin Exp Rheumatology* 1997;15:75–8.
 - ³ Cardiel MH, Rojas-Serrano J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. *Clin Exp Rheumatology* 2002;20:617–24.
 - ⁴ Cardiel, MH. First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:ii7–ii22
 - ⁵ Lineker S. Defining morning stiffness in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 1999; 26:1052.
 - ⁶ Fleming A. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis* 1976; 35:357.
 - ⁷ Turesson C. Occurrence of extra-articular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 2002;29:62–7.
 - ⁸ Maradit-Kremers H. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheumatism* 2005;52:722–32.
 - ⁹ Nicola PJ. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheumatism* 2005;52:412–20.
 - ¹⁰ Knevel R. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals Rheumatic Disease* 2010; 69:987.
 - ¹¹ Molen JS. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals Rheumatic Disease* 2010; 69:631.
 - ¹² Burgos-Vargas R. Current therapies in rheumatoid arthritis: A Latin American perspective. *Rheumatology Clin.* 2013;9:106–12.
 - ¹³ National Institute for Clinical Excellence (NICE). Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults: NICE clinical guidance 2009.
 - ¹⁴ Anderson JJ. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000; 43:22.
 - ¹⁵ Scott DL. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376:1094.

-
- ¹⁶ Cardiel MH.. Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatología Clínica*. 2014, 10:227-40 - Vol. 10 Núm.4
- ¹⁷ Mhuircheartaigh, O. Trends in Serious Infections in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2013 May ; 40(5)
- ¹⁸ MJ van der Veen, Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1994; 53: 224-228
- ¹⁹ Ruysse-Witrand, A. Infections induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2010, 77 246–251
- ²⁰ Calderón-Jaimes, E. Consenso Mexicano de Infección de Vías Urinarias no complicadas en niños y adultos. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 2013;70(1):3-10
- ²¹ Laupland, K.B. Community-onset Urinary Tract Infections: a population-based assessment. *Infection* 35. 2007. No 3
- ²² Dielubanza, E. Urinary tract infections in women. *Medical Clinics of North America* 95 2011, 27-41.
- ²³ Wagenlehner, F. An update on uncomplicated urinary tract infections in women. *Current opinion in Urology* 2009, 19:368-374
- ²⁴ Dwyer, P. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Gynecol* 2002, 14:537-543.
- ²⁵ Ponce de Leon, A. Recomendaciones de Expertos Mexicanos en el tratamiento de las Infecciones del Tracto Urinario en pacientes Adultos, Embarazadas y Niños. EN PRENSA
- ²⁶ Rubenstein, JN. Managing complicated urinary tract infections: the urologic view. *Infect Dis Clin North Am*. 2003; 17:333-351
- ²⁷ Stamm,WE, Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric men. *New England Journal of Medicine* 1982:307 (8):463.8.
- ²⁸ Ronald, AR. The natural history of urinary tract infection in adults. *Med Clin North Am* 1991; 75:299-312
- ²⁹ Hooton, P. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2000, 46 Suppl S1, 1-7
- ³⁰ Russel, DB. Urinary tract infections in men in a primary care population. *Aust Fam Physical* 2001; 30:177-179
- ³¹ Barriga, G. Susceptibilidad antimicrobiana in vitro de 1200 microorganismos Gram negativos causales de infecciones de vías urinarias. *Enf Inf Microbiol* 2008 28 (3): 90-98.
- ³² Saint, S. Preventing Hospital-Acquired Urinary Tract Infection in the United Stated: a national study. *CID* 2008:46
- ³³ Chenoweth, C. Urinary Tract Infections. *Infectious Disease Clinics of North America* 2011, 103-115

-
- ³⁴ Shuman, E. Recognition and prevention of healthcare-associated urinary tract infections in the intensive care unit. Crit Care Med 2010 Vol 38 No 8 (Suppl)
- ³⁵ Chenoweth, C. Urinary Tract Infections. Infectious Disease Clinics of North America 2011 103-115
- ³⁶ Car, J. Urinary tract infections in women: diagnosis and management in primary care. British Medical Journal 2006 Vol 332 14
- ³⁷ Martinez, M. Panorama epidemiológico de las infecciones de las vías urinarias en México 2003-2008. No51 Vol 26 Semana 51
- ³⁸ Arredondo-García. Resistance in uropathogenic E. coli in Mexico. J Infect Developing Countries 2008; 2(5):350-353.
- ³⁹ Khawcharoenporn, K. Urinary Tract Infections due to Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae: Prevalence and Risk Factors in a Chicago Emergency Department. Emerg Med Int. 2013; 258517
- ⁴⁰ Chávez-Valencia, V. Patrones de resistencia antimicrobiana y etiología en infecciones urinarias no complicadas. Gac Med Mex Vol 146 No. 4 2010
- ⁴¹ Lamikanr, A. Rapid evolution of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli in Nigeria is temporally associated with fluoroquinolone use. BMC Infectious Diseases 2011,11:312
- ⁴² Davidson, R. Antimalarial Therapy Selection for Quinolone Resistance among Escherichia coli in the Absence of Quinolone Exposure, in Tropical South America. PLoS ONE. 2008; 3(7): e2727
- ⁴³ Bage, S. Impact of gyrA and parC Mutations on Quinolone Resistance, Doubling Time, and Supercoiling Degree of E. coli. Antimicrobial agents and chemotherapy. Apr. 1999, p. 868–87
- ⁴⁴ Taur, Y. Fixing the microbiota to treat *Clostridium difficile* infections Nat Med 2014 Vol 20 num 3
- ⁴⁵ Fijlstra, M. Substantial decreases in the number and diversity of microbiota during chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis in a rat model Support Care Cancer. 2015 Jun;23(6):1513-22.
- ⁴⁶ Cornejo V. Management of complicated urinary tract infections in a referral center in Mexico. Int Urol Nephrol. 2015;47(2):229-33.
- ⁴⁷ SVEHDM/DGAE/Secretaría de Salud/México, enero-marzo 2013
- ⁴⁸ Parra-Salcedo F. Prevalence, incidence and characteristics of the metabolic syndrome (MetS) in a cohort of Mexican Mestizo early rheumatoid arthritis patients treated with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs: the complex relationship between MetS and disease activity. Arthritis Research & Therapy 2015, 17:34