



Original breve

Infecciones graves en pacientes con enfermedades autoinmunes tratados con ciclofosfamida



Javier A. Cavallasca*, Cecilia A. Costa, Maria del Rosario Maliandi, Liliana E. Contini, Elena Fernandez de Carrera y Jorge L. Musuruana

Sección Reumatología y Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital J.B. Iturraspe, Santa Fe, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de mayo de 2014

Aceptado el 19 de septiembre de 2014

On-line el 11 de noviembre de 2014

Palabras clave:

Enfermedades autoinmunes sistémicas
Infecciones
Inmunosupresores
Ciclofosfamida
Corticoides

R E S U M E N

Introducción Las infecciones son una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas. Los corticoides y los inmunosupresores como la ciclofosfamida (CF) son algunos de los factores que se asocian a esta complicación. El objetivo de este estudio fue determinar el porcentaje de pacientes que presentaron infecciones graves durante el tratamiento con CF y en los 3 meses posteriores.

Pacientes y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de 60 pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes que recibieron tratamiento con CF. Se valoró el porcentaje de infecciones graves.

Resultados: La patología más común fue el lupus eritematoso sistémico y la indicación más común fue la glomerulonefritis proliferativa difusa. El 15% de los pacientes presentó un episodio infeccioso. Las infecciones más frecuentes fueron neumonía adquirida en la comunidad en 3 casos y herpes zóster en 2 casos. La dosis acumulada de corticoides fue el único parámetro que se asoció a infecciones $32,8 \pm 16,7$ vs. $20,1 \pm 15,3$ $p=0,007$.

Conclusión: Un seguimiento estricto, la utilización de corticoides en la menor dosis posible y el tratamiento enérgico de los procesos infecciosos permiten un perfil de seguridad aceptable en aquellos pacientes tratados con CF.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Severe infections in patients with autoimmune diseases treated with cyclophosphamide

A B S T R A C T

Keywords:

Connective tissue diseases
Infections, Immunosuppressive drugs
Cyclophosphamide
Corticosteroids

Introduction: Infectious diseases are a significant cause of morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases. Corticosteroids and immunosuppressive drugs, such as cyclophosphamide (CYC), increases the risk of infections. The objective of this study was to estimate the incidence rates of severe infections in patients who received treatment with CYC.

Patients and methods: The records of 60 patients with systemic autoimmune diseases who received treatment with CYC were retrospectively reviewed. We evaluated the rate of severe infections that occurred during CYC therapy and the 3 subsequent months.

Results: Systemic lupus erythematosus was the most common disease, and diffuse proliferative glomerulonephritis the most frequent indication. Severe infection occurred in 9 patients (15%). Community acquired pneumonia was the most frequent infection with 3 cases (33%) followed by Herpes Zoster with 2 reports (22%). The cumulative dose of corticosteroid was the only significant risk factor for infection 32.8 ± 16.7 vs. 20.1 ± 15.3 $P=.007$.

Conclusion: The use of lower doses of corticosteroids and an aggressive management of infectious complications, allows for an acceptable safety profile in patients treated with CYC.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcavallasca@yahoo.com.ar (J.A. Cavallasca).

Introducción

Las enfermedades autoinmunes sistémicas son un grupo heterogéneo de patologías en las cuales la disfunción del sistema inmunitario desempeña un papel central, siendo las infecciones una de las principales causas de morbilidad en estos pacientes. Entre los factores predisponentes para esta complicación se encuentran los factores genéticos, las anomalías inmunológicas, los diferentes órganos y sistemas afectados, la actividad de la enfermedad, así como los medicamentos utilizados, entre los que se encuentran los corticoides e inmunosupresores, como la ciclofosfamida (CF)¹.

La CF es un agente alquilante con potente acción antiproliferativa sobre los linfocitos T y B; su uso en las formas más graves de enfermedades reumatológicas, especialmente en el lupus eritematoso sistémico (LES) y las vasculitis asociadas a ANCA, ha contribuido a una mayor supervivencia en estos pacientes. Sin embargo, su utilización está asociada a supresión de médula ósea, toxicidad vesical, riesgo incrementado de neoplasias, esterilidad e infecciones².

El objetivo de este estudio fue determinar el porcentaje de pacientes con enfermedades *autoinmunes sistémicas*, en tratamiento con CF, que presentaron infecciones *graves*.

Se definió como infección *grave* a la causada por herpes zóster o aquella que necesitó internación y/o terapia antibiótica por vía intravenosa, analizándose también su relación con el tipo de enfermedad reumatológica y la dosis acumulada de CF y corticoides.

Material y métodos

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 60 pacientes con enfermedades *autoinmunes sistémicas* atendidos en la Sección Reumatología y Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital J.B. Iturraspe de Santa Fe, Argentina, que recibieron tratamiento con CF entre noviembre de 1996 y marzo del 2011. Se analizaron los datos demográficos de cada paciente, razón para el uso de CF, uso concomitante de esteroides, dosis acumulada de CF y corticoides, tipo de infección, necesidad de internación y/o uso de antibióticos/antivirales.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio observacional, de tipo retrospectivo y corte transversal. Se calcularon medidas resumen de posición: media y mediana, y de dispersión: desviación estándar y rango, y sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. Se calcularon riesgos mediante odds ratio (OR) (*las variables analizadas fueron sexo, edad, dosis acumuladas de CTC y de CF*) y su correspondiente IC. Se usaron la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para la comparación de medias y la prueba exacta de Fisher para independencia. Se adoptó un nivel de significación $\alpha = 0,05$. Se utilizaron para el análisis el software SPSS 18.0 y el Epi Info 2000³.

Resultados

Se incluyó a 60 pacientes, 48 mujeres y 12 hombres; la edad media \pm desviación estándar de los mismos fue de $42,83 \pm 14,12$ años.

La patología más común fue el LES ($n = 37$), seguido por vasculitis sistémica ($n = 8$), *esclerosis sistémica* ($n = 6$), síndromes de superposición ($n = 4$), artritis reumatoidea ($n = 2$), policondritis recidivante ($n = 1$), vasculitis cutánea ($n = 1$) y vasculitis retiniana ($n = 1$).

La presencia de glomerulonefritis proliferativa difusa (GNPD) en 28 casos fue la principal indicación para la utilización de CF, que representa el 47% de los casos.

Tabla 1
Infecciones documentadas

Infecciones	Número
Neumonía adquirida comunidad	3
Herpes zóster	2
Infección partes blandas	1
Infección asociada a catéter	1
Pielonefritis	1
Neutropenia febril con mucositis	1

En total, se realizaron 541 pulsos, oscilando la dosis de cada uno entre 500 mg y 1 g m². La dosis acumulada de CF tuvo un rango de 1,0 a 166,5 g, con una mediana de 7,3 g. Hubo 5 pacientes que recibieron 25 o más g de CF, valores que estadísticamente se consideran atípicos para esta muestra, de los cuales uno (dosis acumulada = 102 g) tuvo un proceso infeccioso.

En el caso de los corticoides, la mediana de dosis acumulada fue de 17,3 g, con un rango de 3,0 a 91,0 g. En este caso hubo 4 pacientes con dosis acumuladas mayores de 54,0 g, de los cuales uno (dosis acumulada 69,7 g) presentó infección.

Cabe aclarar que los pacientes con dosis acumuladas de CF, considerados atípicos, no son los mismos que tuvieron dosis acumuladas elevadas de corticoides.

Durante el seguimiento, 2 pacientes con formas severas de granulomatosis con poliangeitis (granulomatosis de Wegener [GW]) recibieron durante un tiempo CF por vía oral.

El 15% de los pacientes ($n = 9$) presentó al menos un episodio infeccioso durante el tratamiento con CF. Las infecciones más frecuentes fueron neumonía adquirida en la comunidad (NAC) 3 casos (33%) y herpes zóster 2 casos (22%) (tabla 1). Un solo caso presentó leucopenia con neutropenia al momento de la infección. Ninguno de los pacientes falleció como consecuencia del proceso infeccioso. El tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento con CF y los síntomas infecciosos estuvo comprendido entre 2 y 66 meses.

Al comparar el grupo de pacientes que se infectaron con los que no, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la edad ($p = 0,534$), sexo ($p = 0,675$) ni dosis acumulada de CF en el momento de la infección ($p = 0,283$) (tabla 2).

Al analizar la dosis acumulada de corticoides y comparar entre pacientes con y sin infección, se observó que todos los pacientes que desarrollaron infecciones tuvieron una dosis acumulada entre 15,0 g y 69,6 g, mientras que en aquellos en los cuales no hubo proceso infeccioso la dosis varió entre 3,0 g y 90,6 g. Por otra parte, en el 50% de los pacientes sin infección la dosis acumulada fue de 16,0 g o menos.

Se compararon las dosis acumuladas de corticoides entre los pacientes con y sin infección, hallándose diferencias significativas ($p = 0,007$).

Se estableció un punto de corte en las dosis acumuladas de corticoides de 20,0 g, que coincidía con el percentil 75 de los valores de dosis de los pacientes que no se infectaron. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre valores elevados de dosis acumulada de esteroides e infección ($p = 0,029$), lo que estaría indicando que los pacientes con dosis acumuladas mayores o iguales a 20,0 g tienen una chance casi 6 veces (OR = 5,89, IC del 95%, 1,1-31,3) superior a presentar infecciones que aquellos con dosis acumuladas menores.

Discusión

La introducción de la CF en el arsenal terapéutico reumatológico ha ocasionado un aumento en la supervivencia de un 10% al año en los pacientes sin tratamiento a un 80% en patologías graves como la GW⁴. Por otra parte, su uso en los pacientes con formas graves de LES se ha asociado tanto con un aumento en la supervivencia, como

Tabla 2

Comparación de dosis recibidas entre pacientes con y sin infección

Variable	Pacientes			p valor
	Todos (n=60)	Sin infección (n=51)	Con infección (n=9)	
Sexo, femenino/masculino	48/12	40/11	8/1	0,671 ^a
Edad (años), media ± DE	42,8 ± 14,1	43,2 ± 14,4	40,5 ± 12,6	0,534 ^b
Dosis acumulada CF (g), media ± DE	14,3 ± 25,6	13,1 ± 24,7	20,6 ± 31,01	0,283 ^b
Dosis acumulada de corticoides (g), media ± DE	22,04 ± 16,07	20,1 ± 15,3	32,8 ± 16,7	0,007 ^b

Significativo p-valor < 0,05.

DE: desviación estándar.

^a * Prueba exacta de Fisher.^b ** Prueba de Mann-Whitney.

a la disminución de insuficiencia renal crónica en pacientes con compromiso renal⁵.

Los procesos infecciosos generalmente leves son la complicación más común de los pacientes tratados con CF. Martin et al. analizaron 451 pulsos de CF en 75 pacientes con diferentes patologías reumatológicas, encontrando un 28% de infecciones, aunque solo el 9% de los enfermos fue caratulado como una infección grave⁶.

El 15% de nuestros pacientes presentaron una infección grave, siendo la más común la neumonía adquirida en la comunidad. Otros investigadores han reportado un porcentaje menor de infecciones graves utilizando un régimen de dosis menor con CF^{7,8}. La segunda infección más frecuente en nuestro estudio fue el herpes zóster en 2 casos (22%), porcentaje similar al informado por otros autores⁵.

La mielosupresión reversible es común con el uso de CF, el grado de leuco/neutropenia y, por consiguiente, el riesgo de infección se relaciona con la dosis utilizada. Así mismo el uso prolongado conlleva una mayor sensibilidad para la supresión de la médula ósea^{9,10}. En nuestra serie, la leuco/neutropenia se vio en un solo caso y no tuvo repercusiones serias en el enfermo.

La mayor predisposición a infecciones es uno de los efectos adversos más frecuentes con el uso de corticoides. Esta complicación se relaciona con el tiempo de uso, las dosis utilizadas y las dosis acumuladas¹¹. El uso de esteroides fue el único factor estadísticamente significativo que se relacionó con procesos infecciosos en nuestros pacientes.

Ninguno de nuestros enfermos falleció como consecuencia de la infección posiblemente debido a la institución precoz e intensiva de tratamiento antibiótico.

La principal limitación de este estudio es su carácter retrospectivo; sin embargo, refleja la práctica clínica diaria, los pacientes son muy heterogéneos, así como los tratamientos instituidos, ya que hubo pacientes que debieron ser retratados con CF dada la gravedad de su cuadro y en 2 ocasiones se utilizó durante un tiempo la medicación por vía oral.

Si bien las infecciones son uno de los eventos adversos más temibles en los pacientes que utilizan CF, en nuestra serie hubo un 15% de infecciones serias, las cuales no ocasionaron la muerte de ningún paciente, estando estas relacionadas con la dosis de corticoides recibidas.

En conclusión, creemos que un seguimiento estricto, asociado a la utilización de corticoides en la menor dosis posible, así como el tratamiento enérgico de los procesos infecciosos, permite un perfil de seguridad aceptable en aquellos pacientes con patologías autoinmunes graves que requieran ser tratados con CF.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Juárez M, Misischia R, Alarcón GS. Infections in systemic connective tissue diseases: Systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:163–84.
- Miller AV, Ranatunga SK. Immunotherapies in rheumatologic disorders. *Med Clin North Am.* 2012;96:475–96.
- Altman D. *Practical statistics for medical research.* London: Chapman and Hall; 1991.
- Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983;98:76–85.
- Austin 3rd HA, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986;314:614–9.
- Martin F, Lauwerys B, Lefèvre C, Devogelaer JP, Houssiau FA. Side-effects of intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus.* 1997;6:254–7.
- Haga HJ, D'Cruz D, Asherson R, Hughes GR. Short term effects of intravenous pulses of cyclophosphamide in the treatment of connective tissue disease crisis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:885–8.
- Martin-Suarez I, D'Cruz D, Mansoor M, Fernandes AP, Khamashta MA, Hughes GR. Immunosuppressive treatment in severe connective tissue diseases: Effects of low dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:481–7.
- Stein CM. Immunosuppressive drugs. En: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge CB, editores. *Kelley's textbook of rheumatology.* 6.ª ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 879–98.
- Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1475–82. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 1997;40:1711.
- Fardet L, Kassar A, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. *Drug Saf.* 2007;30:861–81.