



Editorial

Anergia e inmunosupresión en pacientes con artritis reumatoide



Anergy and immunosuppression in patients with rheumatoid arthritis

El manejo de las enfermedades autoinmunes ha evolucionado de forma sorprendente en la medida en que hemos tenido un mejor conocimiento del substrato inmunológico que subyace a sus diferentes expresiones. El tratamiento inmunomodulador logra controlar la actividad de la enfermedad y los pacientes cuentan con una mayor oportunidad de tener una remisión temprana, evitar los daños patológicos sobre los distintos órganos, especialmente las articulaciones, y de esta forma prevenir la incapacidad y mejorar la calidad de vida¹. Sin embargo, el costo de esta mejoría suele ser un incremento en el riesgo de infecciones. Infecciones que pueden ser triviales o que pueden comprometer la vida del paciente.

Aún contamos con herramientas limitadas para uso clínico, a fin de establecer el efecto de los medicamentos sobre el sistema inmunológico. Aunque algunas pruebas pueden contabilizar el número de linfocitos, nuestra capacidad para medir la actividad de dichos linfocitos es limitada. En la práctica clínica, el recuento de linfocitos T CD4+ ha sido de utilidad en pacientes con VIH, pero su uso en enfermedades autoinmunes ha sido limitado y, más bien, decepcionante². Esto es relevante desde el punto de vista clínico, ya que es de interés poder predecir el riesgo de infección o de reactivación en pacientes que se encuentran recibiendo terapia inmunomoduladora.

El efecto sobre el sistema inmunológico y el riesgo de infección varían de forma importante con la terapia escogida: los medicamentos modificadores de la enfermedad que no se encuentran acompañados de esteroides parecen tener un bajo riesgo de infección^{3,4}, en tanto que aquellos que se acompañan de esteroides tienen niveles crecientes de infección, en relación con la dosis administrada. Incluso bajas dosis de esteroides podrían tener un efecto inmunosupresor, aunque el punto de corte preciso parece ser controversial. Una revisión sistemática de la literatura identificó un estudio que mostraba un incremento en el riesgo de infección con dosis de

prednisona inferiores a 5 mg/día, con un riesgo relativo de 1,3 (IC 95%: 1,06-1,63), con un aumento del riesgo a 1,95 (IC 95%: 1,53-2,43) cuando las dosis se incrementaron a un valor entre 6 y 9 mg/día⁵.

Clásicamente, la inmunosupresión por esteroides se ha considerado cuando la dosis de estos medicamentos supera los 20 mg/día, en especial cuando son administrados de forma crónica. Era tradicional considerar que el paciente se había inmunosuprimido por cuenta de los fármacos cuando la dosis acumulada superaba los 600 mg (20 mg/día por un mes). Sin embargo, es claro que incluso dosis más bajas se asocian con mayor riesgo de infección, en comparación con individuos que no los reciben. Para complicar nuestra comprensión de este escenario, se han aplicado vacunas de virus vivos (aunque atenuados) a pacientes con enfermedades reumatológicas juveniles que reciben hasta 20 mg de prednisona al día⁶, con respuesta inmunológica a la vacunación y sin efectos adversos, como infección vacunal diseminada.

Finalmente, el advenimiento de la terapia biológica se ha relacionado de manera clara con un incremento en el riesgo de infección, que en algunos casos puede llegar a impedir su uso o, al menos, a diferirlo. El registro CORRONA, realizado en Norteamérica, evaluó las tasas de infección ajustadas por exposición en cerca de 8.000 pacientes y encontró que el riesgo por 100 personas/año era como sigue: para fármacos modificadores que no incluían biológicos, 24,5 (IC 95%: 21,8-27,5); para el metotrexato, 30,9 (IC 95%: 29,2-37,2); para el metotrexato en combinación con biológicos, 37,1 (IC 95%: 34,9-39,3) y para los antagonistas del factor de necrosis tumoral, 40,1 (IC 95%: 37,0-43,4)⁷. Cuando se adicionaban los esteroides, la incidencia de infecciones se incrementaba en cerca del 63% (IC 95%: 20-22,1%), y si las dosis eran superiores a 10 mg/día, el incremento era del orden del 30% (IC 95%: 11-53%). En conjunto,

estos datos muestran que el riesgo se incrementa con el uso de esteroides y de biológicos.

Una de las complicaciones más temidas del uso de la terapia inmunomoduladora es la tuberculosis. Esta puede aparecer por 2 mecanismos: reactivación de un foco de infección antiguo o adquisición *de novo*. Dada la alta incidencia de tuberculosis en nuestro medio (comparado con los Estados Unidos o algunos países europeos), ambos mecanismos son factibles. Para identificar el primer mecanismo se ha planteado la realización de diferentes pruebas que muestren si la persona ha tenido exposición a la micobacteria: la tradicional tuberculina, una mezcla de antígenos solubles de los cultivos de *Mycobacterium tuberculosis*, la cual, a pesar de su nombre técnico de derivado proteico purificado (PPD, por sus siglas en inglés), contiene diversas fracciones proteicas y lipídicas; y las más modernas pruebas, basadas en la producción de interferón por parte de linfocitos de memoria que reconocen antígenos de la micobacteria.

Esta prueba es importante porque permite identificar a los pacientes en riesgo de reactivación de la enfermedad. Un estudio en España —país que tiene una incidencia de tuberculosis similar a la reportada en Colombia— mostró que el uso de los biológicos se relacionó con un incremento de más de 60 veces en la frecuencia de tuberculosis⁸, y que una estrategia basada en la identificación de los pacientes con tuberculosis latente (por medio de la tuberculina) y su tratamiento con isoniazida disminuía el riesgo de infección tuberculosa durante el tratamiento con estos medicamentos⁹.

En este número de la Revista Colombiana de Reumatología se presenta el estudio de Vallejo et al., en el que se mide la capacidad de un grupo de pacientes con artritis reumatoide y diferentes esquemas de tratamiento para responder a 2 estímulos: la prueba de tuberculina y la inoculación de toxoide tetánico¹⁰. El objetivo del estudio era el de identificar la proporción de pacientes con anergia, es decir, la imposibilidad de generar una respuesta linfocitaria, puesta en evidencia por la incapacidad del individuo de responder a estos 2 estímulos. Con estas 2 pruebas sencillas, el grupo investigador encontró un 9% de anergia en una población compuesta por 104 pacientes con artritis reumatoide y diversos esquemas de tratamiento, en los que predominaron el metotrexato y la leflunomida.

Solamente el 13% tenía una prueba positiva para la tuberculina, lo cual es bajo, teniendo en cuenta la prevalencia de la enfermedad en nuestro medio¹¹, pero la prueba tan solo se realizó una vez. Asimismo, de rutina en el país, no se administra terapia biológica en pacientes que tengan una prueba positiva, o se hace tan solo después de un tratamiento con isoniazida u otros medicamentos antituberculosos.

Los datos de este estudio indican que debe hacerse la prueba de tuberculina con refuerzo de forma rutinaria (*booster*), es decir, que en aquellos casos en los cuales la prueba salga negativa, se debe llevar a cabo una segunda prueba en las siguientes semanas (1-4 semanas posteriores). Esto permitiría disminuir la posibilidad de administrar tratamiento inmunológico a personas incorrectamente clasificadas como negativas para tuberculosis latente. El siguiente paso es determinar en este grupo de pacientes la conducta que se debe seguir, ya que, por un lado, la terapia con isoniazida u otros medicamentos es eficiente para disminuir el riesgo de

tuberculosis activa¹², pero, por otro, el tratamiento se asocia con efectos adversos y puede diferir el inicio de un esquema inmunomodular requerido.

Quizás el otro mensaje importante sea el de realizar de forma rutinaria pruebas de tuberculina en pacientes que van a recibir esteroides de forma crónica, ya que una vez instauradas las terapias puede ser muy difícil determinar la presencia de tuberculosis latente y el beneficio de la terapia correspondiente.

A pesar de la mejoría en las condiciones socioeconómicas de nuestro país, la tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública importante y debe ser considerado, no solo por reumatólogos e infectólogos, sino por cualquier médico que evalúe a pacientes que reciben inmunosupresores, tanto para su identificación previa (como tuberculosis latente previamente a una terapia inmunomoduladora), como para diagnóstico oportuno en pacientes que reciben inmunosupresores, bajo la indicación de una enfermedad reumatológica u otras causas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Janke K, Biester K, Krause D, Richter B, Schurmann C, Hirsch K, et al. Comparative effectiveness of biological medicines in rheumatoid arthritis: Systematic review and network meta-analysis including aggregate results from reanalysed individual patient data. *BMJ*. 2020;370:m2288, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2288>.
2. Baulier G, Issa N, Gabriel F, Accoceberry I, Camou F, Duffau P. Guidelines for prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* cannot rely solely on CD4-cell count in autoimmune and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:490-3.
3. Keyser FD. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: The infection perspective. *Curr Rheumatol Rev*. 2011;7:77-87, <http://dx.doi.org/10.2174/157339711794474620>.
4. Mazaud C, Fardet L. Relative risk of and determinants for adverse events of methotrexate prescribed at a low dose: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Br J Dermatol*. 2017;177:978-86, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.15377>.
5. Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saroux A, Le-Loet X, Pham T. Infections induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2010;77:246-51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.02.009>.
6. Pileggi GS, de Souza CB, Ferriani VP. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1034-9, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20183>.
7. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:380-6, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.089276>.
8. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, Group B. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: A multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2122-7, <http://dx.doi.org/10.1002/art.11137>.
9. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M, Biobadaser G. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis

- factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57:756–61, <http://dx.doi.org/10.1002/art.22768>.
10. Vallejo SA, Basallo HS, Narváes M, Medina YF, Quintana-López G. Frequency of anergy in a group of patients with rheumatoid arthritis on immunosuppressive therapy. *Rev Colomb Reumatol.* 2020.
 11. Méndez J, Sánchez E, Saavedra A, García Herreros P. Prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con diabetes mellitus en una institución hospitalaria en la ciudad de Bogotá, Colombia. *Acta Med Colomb.* 2017;42: 165–71.
 12. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167:248–55, <http://dx.doi.org/10.7326/M17-0609>.
- Jorge Alberto Cortés^{a,b}
- ^a *Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia*
- ^b *Hospital Universitario Nacional, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia*
- Correo electrónico: jacortesl@unal.edu.co
- 0121-8123/© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología.
- Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.
- <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.12.001>