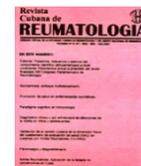


Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen 18, Número 2, Suplemento 1; 2016 ISSN: 1817-5996
www.revreumatologia.sld.cu



COMUNICACIÓN CORTA

La inmunología molecular, las drogas biológicas y los nuevos blancos terapéuticos en las enfermedades autoinmunes reumáticas. Apuntes científicos tomados del XIX Congreso de Reumatología PANLAR

The molecular immunology, biological drugs and new therapeutic targets in rheumatic autoimmune diseases. Scientist's notes taken of the XIX Congress of Rheumatology PANLAR

Gil Alberto Reyes Llerena

Dr. ScM, Especialista de 1er Grado en Medicina Interna y Segundo Grado en Reumatología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba (CIMEQ). Presidente de la Soc. Cubana de Reumatología. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La reumatología continental se halla en una época de grandes y acelerados cambios a tono con el mundo actual, vinculados con el mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos desde el nivel molecular, el impetuoso desarrollo de la ingeniería genética, los anticuerpos monoclonales, y desarrollo de la industria farmacéutica todo ello en consonancia con el descubrimiento de nuevos blancos terapéuticos y nuevas formas de dirigir las estrategias de diagnóstico y tratamiento para el adecuado manejo de las afecciones autoinmunes reumáticas.

Palabras clave: inmunología molecular, drogas biológicas, nuevos blancos terapéuticos en las enfermedades autoinmunes reumáticas, XIX Congreso de Reumatología PANLAR 2016.

ABSTRACT

The continental rheumatology is in a time of great and rapid changes in tune with today's world, linked to the better understanding of the pathogenic mechanisms from the molecular level, the rapid development of genetic engineering, monoclonal antibodies,

and development pharmaceutical industry all in keeping with the discovery of new therapeutics and new ways of running the diagnostic and treatment strategies for the proper management of rheumatic autoimmune conditions whites.

Keywords: molecular immunology, biological drugs, new therapeutic targets in rheumatic autoimmune diseases, XIX Congress of Rheumatology PANLAR 2016.

INTRODUCCIÓN

La reumatología continental se halla en una época de grandes y acelerados cambios a tono con el mundo actual, vinculados con el mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos desde el nivel molecular, el impetuoso desarrollo de la ingeniería genética, los anticuerpos monoclonales, y desarrollo de la industria farmacéutica todo ello en consonancia con el descubrimiento de nuevos blancos terapéuticos y nuevas formas de dirigir las estrategias de diagnóstico y tratamiento para el adecuado manejo de las afecciones autoinmunes reumáticas.

Las investigaciones publicadas en el Vol 22 del Journal Clinical Rheumatology que atesora los abstract del recién finalizado congreso PANLAR,¹ la riqueza de las conferencias magistrales efectuadas develando los más actualizado del conocimiento, los magníficos simposios y los avances de los estudios a nivel de los grandes laboratorios, lo acreditan.

DESARROLLO

Los estudios en el campo de la epidemiología se consideran un acierto cuando muestran las diferencias en cuanto a prevalencia de algunas enfermedades reumáticas, modos de expresión y sus bases asentadas en la genética, modificada por el ambiente y la estrecha interrelación con diversos microorganismos patógenos cambiantes de acuerdo a las diferentes regiones geográficas.

Todo esa interrelación, determina diferencias mórbidas entre países con diferencias ambientales y socioeconómicas apreciables en nuestro continente cuando se compara Latinoamérica versus países industrializados como Canadá y Estados Unidos.²

La Liga Panamericana de Asociaciones de reumatología (PANLAR) fundada en 1943 agrupa a las sociedades científicas de la especialidad, profesionales de la salud relacionados y se vincula estrechamente con pacientes del continente asociados en Clubs de pacientes reumáticos. Hoy esta organización regional agrupa a 4 zonas geográficas del continente americano y cobra una nueva dimensión pues

tiene la misión de estimular promover y apoyar el desarrollo de las investigaciones, la prevención tratamiento y rehabilitación de las enfermedades reumáticas con un nuevo y rejuvenecido enfoque.

La Dra. Von Feldt del Colegio Americano de Reumatología (ACR), E.U, así lo patentizó en su discurso y el editorial que encabezó la reseña de la cita panamericana.²

La bella ciudad de Panamá constituyó una digna sede del magno evento científico que representó el recientemente concluido XIX Congreso Panamericano de reumatología con la asistencia de más de 1200 delegados e invitados de todo el continente, Europa y Asia que sumaron unos 40 países.³

Cuba estuvo presente con al menos dos delegados, los Dres. Gil Reyes Llerena autor de este trabajo y la Dra. Zoe González Otero de Villa Clara como dignos representantes. (Figura 1).

En este cónclave tuvimos la oportunidad de fungir como coordinador moderador de un Simposio dedicado a las Infecciones en las regiones tropicales donde se discutió sobre procesos como la Artritis Infecciosa, sus particularidades en pacientes VIH-SIDA y los retos clínicos que hoy se enfrentan, artritis por Chikungunya, y las acciones en el orden terapéutico actual. De igual modo fuimos Presidente de una sesión plenaria de trabajo.

Entre las temáticas que propiciaron un gran aprendizaje estuvo la artritis reumatoide. Esta entidad crónica está presente en todos los grupos étnicos y raciales del continente y en el mundo.

Cuenta con una enorme carga social, económica determinada por los elevados costos que genera, comorbilidad, fatiga, disturbios del sueño y como colofón la discapacidad que causa entre los individuos lo cual les impide desempeñar sus roles y determina una pobre calidad de vida.⁴⁻⁷

Figura 1. Se aprecian imágenes del Prof. Gil Reyes de Cuba, Oswaldo Castañeda de Perú y Dr. Carlos Priale durante la Sesión inaugural del Congreso Panamericano de Reumatología. Panamá 2016.



Ocuparon gran espacio en los debates los diversos estudios clínicos presentados, y ensayos terapéuticos con novedosas drogas biológicas desarrollados en diferentes fases, para evaluar su efectividad, efectos adversos, conocer los efectos riesgo- beneficio y la conveniencia de incluirlos definitivamente en el arsenal terapéutico contra diversas dianas. Se puso de manifiesto en algunos estudios el papel desempeñado por las drogas de segunda línea como el metotrexate que aún resulta esencial en el control de la enfermedad y el target que constituye alcanzar la remisión en muchos pacientes de manera convencional y-o a partir de su asociación con las nuevas terapias biológicas administradas a modo de combinación. Un interesante estudio europeo mostró que el MTX resulta convenientemente siendo utilizado en asociación con las drogas biológicas. Entre los biológicos más utilizados un estudio Europeo señala a los Anti-TNF α Inhibidores, preferiblemente Etanercept, (31 %), Adalimumab (20 %), Tocilizumab (19 %) en menor escala Certolizumab, Golimumab. Al margen de la existencia de efectos adversos los pacientes se mantienen sobre el 50 % de los casos en tratamiento a largo plazo con este tipo de drogas.⁸

Nuevas dianas terapéuticas han sido diseñadas particularmente los inhibidores de la Januskinasa (JAK) hoy día utilizados para el tratamiento de la AR. La inhibición de las vías intracelulares resulta de gran importancia en la activación celular inmune, la producción de citoquinas proinflamatorias, y señalización por citocinas. Se ha señalado que estas drogas particularmente el Tofacitinib exhibe una selectividad funcional para las JAK1/3 y la JAK 1 / 2 en la señalización, sobre las JAK 2 / 2 en el ambiente

celular. Mostró además efectos sobre la inmunidad adaptativa con limitados efectos sobre la hematopoesis.^{9,10} Estudios fase dos han mostrado que esta terapéutica mejora los síntomas y signos clínicos de la AR en varias semanas fundamentalmente en cuanto a dolor y funcionalidad en comparación con placebo y con un manejable perfil de seguridad.¹¹

Algunos temas de mucho interés científico llamaron nuestra atención en este magno evento, relacionados con el desarrollo de la atención a pacientes reumáticos en Argentina. En este trabajo colaborativo, han desarrollado un programa de cooperación múltiple en forma de registros médicos para pacientes con diversas enfermedades reumáticas aquejados de hipertensión pulmonar (RECOPIRAR) cuyas enseñanzas y alcance serán de utilidad en la mejor comprensión de esta entidad, resultados de investigaciones generación de conocimientos en su país y nuestra región así como una mejor atención a los pacientes.¹²

Los procesos infecciosos en el campo de las afecciones reumáticas ocuparon un importante espacio en el congreso y se discutió no solamente de aquellos determinantes de artritis infecciosa, con su condición de emergencia médica, con riesgos para la vida y alta discapacidad funcional de las articulaciones más frecuentemente afectadas como las rodillas en adultos y niños con gérmenes establecidos como los estafilococos, estreptococos, y otros cambiantes como la *Shingella Kingae*.¹³ Las experiencias de experimentados profesores como Espinoza de New Orleans E.U. enriquecieron el magnífico simposio el cual tuvimos la oportunidad de presidir. (Figura 2)

Figura 2. Simposio Infecciones y Enfermedades Tropicales durante el Congreso PANLAR 2016. Se aprecia al conferencista Dr. R. Muñoz de Dominicana y los Profs. Gil Reyes Llerena de Cuba, al centro y extrema derecha el Prof. Espinoza de E.U.junto a nuestro anfitrión de Panamá.



Allí se debatieron otras afecciones de origen viral a modo de artritis reactivas como la Chikungunya por expertos del área, la repercusión de esta entidad la discapacidad que generan y alta morbilidad en expansión en Latinoamérica. No faltaron análisis acerca de la epidemia VIH-SIDA, la frecuencia elevada de manifestaciones osteomioarticulares que presenta y la baja frecuencia de infecciones osteomioarticulares que determina pese a la gran inmunodepresión que este proceso causa. En Cuba luego que realizamos el primer reporte en 1994, y caracterizamos los patrones clínicos de las espondiloartropatía en la infección VIH, logramos recopilar datos que concuerdan con dicha información global y resumen nuestra experiencia a lo largo de 20 años de trabajo con este tipo de pacientes en la era previa y post HAART.¹⁴

Las espondiloartropatías seronegativas (SPA), término introducido desde 1974 por Moll and Right, constituyen un serio desorden caracterizado por dolor crónico bajo de espalda, incapacitante, que en ocasiones ocasiona demoras incluso años en su diagnóstico y adecuado tratamiento, sobre todo considerando el paso del tiempo antes de que se establezcan los cambios radiológicos. Los avances en la Imagenología con la RMN, mejorado esta situación. Su estudio estuvo entre los principales temas en el set de atención en la cita latinoamericana. Los criterios para el diagnóstico y tratamiento del grupo tales como : los denominados European Spondyloarthritis Study Group criterios de clasificación y el Grupo de criterios de Bernard Amor Francés, trataron de definir el amplio espectro de estas entidades. Más recientemente The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS), propuso

nuevos criterios de clasificación. Todos con sus seguidores y detractores.¹⁵ Estos temas entre otros fueron fuertemente debatidos entre expertos como los Prof. J. Sieper, Valle Oñate y otros en un destacable simposio que suscitó un marcado interés en cuanto a posiciones científicas.

Profesores de E.U y de Argentina como el Dr. Soriano nos deleitaron con sus conferencias y disertaciones sobre psoriasis y discutieron los principales aspectos terapéuticos de actualidad siguiendo a los líderes mundiales de opinión en este tema. La terapéutica con drogas biológicas como ya apuntamos ocupó un espacio vital entre los temas tratados. Fueron evaluados todos los de uso en la actualidad y en los principales ensayos clínicos. Drogas como el Secukinumab atesoraron la atención en el tratamiento de pacientes con espondilitis anquilopoyética en estudios incluso fase III con resultados altamente halagüeños.¹

El LES continúa siendo un tema apasionante y de actualidad. Dedicado a este tema hubo una completa puesta al día acerca de las principales Cohortes sobre el tema de lupus en el mundo con sus características propias acorde con las diferentes regiones. Este tema fue particularmente abordado por el Prof. Pons Estel de Argentina y versó sobre la característica de una larga cohorte latinoamericana de lupus. GLADEL.^{16,17} Esta cohorte cuenta con múltiples aportes al conocimiento de esta afección entre las poblaciones de Latinoamérica con diferencias en relación con otras como la LUMINA de E. Unido que estudia las minorías étnicas de ese país o la Cohorte Europea de lupus.

Los apasionados del Lupus eritematoso sistémico y Síndrome antifosfolípidos estuvimos en vilo apreciando los profundos y actualizados conocimientos que expusieron los analista principales que animaron la cita como el Prof. Shonfield de Israel, MunsterKamashta del Sant Thomas en Londres, Roger Levi y la Dra. E. Sato de Brasil así como la Dra. Mari Carmen amigo los cuales ponían al día criterios de actualidad en cuanto a datos clínicos, la patogenia, terapéutica etc. referente a SAF. Al margen de los distinguidos profesores invitados de otras regiones geográficas, los Latinoamericanos pusieron en alto el conocimiento científico continental en esta cita.

Nosotros nos sentimos regocijados al apreciar nuestra modesta contribución a los datos publicados sobre la Osteoartritis en Latinoamérica, que abarca 3040 pacientes de 48 especialistas de 18 países, con sus características clínicas, datos epidemiológicos, estilos de vida, formas de tratamiento entre otras que permitieron haber arribado a un amplio consenso latinoamericano en cuanto a expresión clínica, niveles de discapacidad, patrones de actuación en el orden terapéutico a seguir con nuestros pacientes afectados en manos caderas y rodillas. Un abstract aceptado para presentación y publicación en el congreso, sirvió de soporte y marco de referencia a este multinacional esfuerzo de colaboración científica de Latinoamérica liderado por la Dra. Quintero de Venezuela.¹⁸ Cuando salga publicado este artículo, ya el Consenso de OA se habrá convertido en una publicación internacional.

Consideramos que el fructífero intercambio científico, la calidad del evento y nivel de actualización del programa académico y temáticas tratadas resultaron de excelencia y estuvieron a la altura de cualquier evento internacional en cualquier latitud. Loas para los organizadores y comité científico, profesores y participantes en general cuyos frutos servirán para el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes reumáticos.

En el orden social y cultural Panamá resultó una excelente sede y como país anfitrión se pudo apreciar la riqueza de su ancestral cultura, su bellísimo y colonial Viejo Panamá, su arte danzario basado en su etnicidad negroide, lo cual apreciamos durante los bellos y tradicionales espectáculos que ofrecieron en las galas artísticas para los delegados e invitados. De excelencia la visita al remozado y ampliado canal de Panamá la cual se vio enriquecida con la conferencia magistral que en la inauguración del congreso fue impartida sobre sus orígenes, construcción e historia y costos materiales y en vidas humanas durante ese largo período a partir de las epidemias particularmente de Fiebre amarilla que azotaba a nuestra región. Enfermedad infecciosa

viral aguda clasificada como una fiebre hemorrágica, producida por un virus del género Flavivirus y transmitida por el mosquito *Aedes aegypti*. Se presentarse de forma epidémica o endémica en áreas tropicales de África y América Latina. Puede presentarse como clásico cuadro febril cefalálgico, artromiálgico, con náuseas vómitos y cuadro general hasta incluso ocasionar fallo multiorgánico y llevar a la muerte.^{19,20} Reconocimiento para el científico cubano Carlos Juan Finlay, quien determinó el control y a la postre erradicación de esta terrible epidemia con su gran descubrimiento científicos acerca del agente etiológico vector de esta enfermedad epidémica. Basten estas frases para de este modo además de felicitar a todos los contribuyentes a la realización de este magno Congreso, al pueblo del bello país Panamá, a los líderes de PANLAR, a los respetables profesores así como también y de manera especial rendirle homenaje al cubano nuestro insigne profesor, investigador y científico de talla mundial Dr. Carlos Juan Finlay.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rueda JC, Dque MA, Mantilla RD. *Practical reports on rheumatic and musculoskeletal diseases. Journal Clinical Rheumatology*. 2016;22(3):130-31.
2. Joan M. Von Feldt. *Editorial: The evolution of the Pan-American-League of Association of Rheumatology. Journal Clinical Rheumatology*. 2016;22(3):117.
3. *Memorias del XIX Congreso PANLAR 2016. Panamá. Centro de Convenciones. [Internet]. 2016 [Consultado 12 agosto 2016]. Disponible en: <http://panlar.org/es/bienvenidos-al-xix-congreso-panlar-panama-2016/>*
4. Gron KL, Ornbejer g LM, Hetland ML. *The association of fatigue, comorbidity burden, disease activity, disability and gross domestic product in patients with rheumatoid arthritis. Results from 34 countries participating in the Quest-RA program. Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:869-77.
5. Estrand V, Singh JA: *Newer biological agents in rheumatoid arthritis: impact on health-related quality of life and productivity. Drugs*. 2010;70:121-45.
6. Wolf F, Michaud K, Le T. *Sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis: evaluation by medical outcomes study and visual analog sleep scales. J Rheumatol*. 2006;33:1942-51.

7. Wells G, Li T, Maxwell L, MacLean R, Tugwell P: Responsiveness of patient reported outcomes including fatigue, sleep quality, activity limitation, and quality of life following treatment with abatacept for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:260-5.
8. Marcin Stajczek, Jerzy Swierkot, Bogdan Batko, and Piotr Wiland. Biologic therapy for rheumatoid arthritis treatment in Poland: retrospective analysis of patients in routine clinical practice. *J Rheumatol.* 2016;22:123 Abstract 3274171
9. Ghoreschi K, Lawrence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev.* 2009;228:273-87.
10. Meyer DM, Jesson MI, Li X et al.: Antiinflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm.* 2010;7:41.
11. Kremer JM, Bloom BJ, Breedvelt FC et al.: The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP- 690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1895-905.
12. Nitsche A, Atamañuk N, Lujan Talavera M, Favaloro L, Lema L, Giacomi G, Córdova M, Geneva J. et al. Pulmonary Hypertension associated with connective tissue disease in the first Argentine collaborative Registry of pulmonar hypertension (RECOPILAR) *Journal Clinical Rheumatology.* 2016,22(3):113.
13. Julien Ferrand, Youssef El Samad, Benoit Brunschweiler, Franck Grados, Nassima Dehamchia-Rehailia, Alice Séjourne, Jean-Luc Schmit, Antoine Gabrion, Patrice Fardellone, Julien Paccou. Morbimortality in adult patients with septic arthritis: a three-year hospital-based study *BMC Infect Dis.* 2016;16:239.
14. Gil A. Reyes Llerena, Marlene Guibert Toledano, Juan Carlos Millán Sandoval. Manifestaciones reumáticas en la epidemia VIH-SIDA en la era previa a la terapia antirretroviral sumamente activa en Cuba. Una puesta al día. *Rev. Peruana de Reumatología.* (Aceptada para publicación Sept. 2016).
15. Overview of axial spondyloarthritis. Chapter 2. P-5-16 *En Clinicians Manual on Axial spondyloarthritis. En Joachim Sieper and Jurgen Braun; Springer Healthcare. LTD-236 Gray Road London 2014. ISBN 9783319032627.*
16. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, Abadi I, Caeiro F, Alvarellos A, Alarcón-Segovia D. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics".; *Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus. Medicine (Baltimore).* 2004Jan;83(1):1-17.
17. GJ Pons-Estel, LD Aspey, G Bao, BA Pons-Estel, D Wojdyla, V Saurit, A Alvarellos, F Caeiro, MJ Haya Salinas, EI Sato, ER Soriano, LTL Costallat, O Neira, A Iglesias-Gamarra, Gil Reyes-Llerena, MH Cardiel, EM Acevedo-Vasquez, et.al. Early discoid lupus erythematosus protects against renal disease in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal data from a large Latin American cohort. *Lupus.* 2016;26(1):73-83.
18. Maritza Quintero, Humberto Riera, Rolando Espinosa, Carlota Acosta, Verónica Liendo, Joyce Bolaños, Ligia Monterola, Edgar Nieto, Luisa M. Franco, Rodolfo Arape, Ana Antúnez, Silvia Papisidero, Mariflor VERA, Jorge Esqueivel, Renee Souto, Jose F. Molina, Cesar Rossi, Francisco Ballesteros, José Salas, Francisco Rodrigan, Marlene Guibert Toledano, Gil Reyes Llerena. Et al. PANLAR Consenso in Knee OA. *J Rheumatol.* 2016;22:147. Abstract 3287044.
19. Rodríguez Scull LE. Fiebre Amarilla. En: Vicente Peña E. *Fiebres Hemorrágicas Virales.* La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2010.
20. Papadakis MA. *Diagnóstico Clínico y Tratamiento.* (Tesis doctorl, University of California, San Francisco). 2015.

El autor refiere no tener conflicto de intereses.

Recibido: 10 de septiembre de 2016

Aprobado: 24 de septiembre de 2106

Autor para la correspondencia: *Dr. Gil Alberto Reyes Llerena*. E-mail: gil.reyes@infomed.sld.cu

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba(CIMEQ). Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.