

El reto del internista ante las enfermedades autoinmune reumáticas

The Challenge Faced by Internists in Rheumatological Autoimmune Diseases

Gil Alberto Reyes Llerena^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-7749-5652>

¹Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: gil.reyes@infomed.sld.cu

Recibido: 02/10/2023

Aceptado: 02/10/2023

El progreso científico de un continente o de un país en específico puede medirse a través de los estudios bibliométricos que tienen como objeto el tratamiento y el análisis cuantitativo de las publicaciones científicas. Este se basa en el número de publicaciones, autores, citas bibliográficas y áreas de investigaciones comunes.⁽¹⁾ En Latinoamérica estos datos sobre las enfermedades autoinmunes (EA) resultan poco conocidos.

Entre los años de 2007 a 2017 se encontraron 7184 publicaciones sobre este tema, y es el lupus eritematoso sistémico (LES) el tópico más publicado seguido de las enfermedades inflamatoria intestinal y artritis reumatoide (AR).

Cuba precedida por Perú ocupó el octavo lugar. Estas cifras resultan bajas en relación con líderes como Brasil, México y Argentina, aunque se considera meritorio que Cuba esté entre los 10 primeros países entre 24 naciones del continente.⁽²⁾ No obstante, al evaluar cuanto se ha logrado, nos enfrentamos al reto de profundizar aún más en el conocimiento sobre la epidemiología, los complejos mecanismos patogénicos y las disímiles formas clínicas de expresión de estas entidades, para continuar el avance en las dianas terapéuticas.

Los estudios epidemiológicos comunitarios para el control de la prevalencia de las enfermedades reumáticas y la discapacidad asociada están bajo la iniciativa de la Organización Mundial de la Salud y la Liga Internacional de Reumatología (COPCORD/WHO/ILAR), que se realiza en Cuba, publicados en (*Journal Clinical of Rheumatology*) en el 2009; esto ha permitido establecer la prevalencia de la AR en el 1,2 % y el lupus en 60/100,000 habitantes.⁽³⁾ Los datos citados por la comunidad internacional han sentado las bases para subsiguientes estudios de investigación, para así propiciar a los directivos de la salud tomas de decisiones en cuanto a las necesidades de los recursos materiales y humanos.

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos causales de una cascada de citoquinas proinflamatorias determinantes en el daño articular irreversible. El tratamiento se ha basado en el uso de drogas convencionales,

como el metotrexato, leflunomida, azulfidina y sus combinaciones, las cuales ofrecen algunos beneficios pero sus efectos están limitados por la toxicidad.⁽⁴⁾

El uso de drogas biológicas para la AR, como los anticuerpos anti-TNF- α , el tocilizumab que va dirigido contra el receptor de IL-6, abatacept que previene la coestimulación, el rituximab Ac, anticélulas B CD20 y el tofacitinib como un nuevo inhibidor de las Janus quinasa (JAK, por sus siglas en inglés) de reciente aprobación por las agencias regulatorias de Estados Unidos (FDA) y la agencia europea (EMA) han mejorado sustancialmente la eficacia terapéutica antes alcanzada.⁽⁵⁾

Las experiencias de los reumatólogos cubanos fueron recogidas en el documento Nacional de Consenso realizado en nuestro país sobre tratamiento de la AR, a partir de la consideración del documento de postura latinoamericano discutido en la localidad chilena de Reñaca con la presencia de eminentes reumatólogos cubanos.⁽⁶⁾

La atención en la práctica diaria de los pacientes con LES en la fase de la actividad severa y con daño acumulado, presupone un desafío para los especialistas.

Se trata de una enfermedad poligénica asociada a la producción de autoanticuerpos, con pérdida de la autotolerancia, el desarrollo de una respuesta inmune alterada y la expresión de diversas manifestaciones clínicas que dificultan establecer un diagnóstico temprano, aunque, cuenta con criterios de clasificación y diagnóstico por La Liga Europea y el Colegio Americano de Reumatología (ACR).⁽⁷⁾

Además, puede remedar afecciones como la tuberculosis y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA). Esta nueva terapia de antirretrovirales ha sido muy efectiva, por lo tanto ha aumentado la supervivencia de los pacientes con el (VIH), pero a partir de la emergencia sobre los nuevos desórdenes autoinmunes reumáticos se convierte para los especialistas en un nuevo reto clínico.^(8,9)

Cuba está entre los 21 países fundadores del Grupo Latinoamericano para el estudio del LES (GLADEL), con la participación y coautoría de múltiples estudios y publicaciones internacionales de impacto.^(10,11,12)

Consideramos una fortaleza que los especialistas cubanos como Marlene Guibert y Gil Reyes hayan logrado la inclusión de una serie proporcional de pacientes en las cohortes internacionales de pacientes con AR, con lupus y que han asumido el reto de la coautoría de las primeras Guías Latinoamericanas de Tratamiento acerca del lupus eritematoso sistémico.⁽¹³⁾

En el caso de la ES es una rara enfermedad del tejido conectivo en la cual intervienen mediadores profibróticos como el factor vascular endotelial de crecimiento (VEGF), el factor 4 de activación de plaquetas (PF4), y el sistema inmune innato con inflamación, vasculopatía y fibrosis, incluso intersticial pulmonar en 35-52 % de los casos y la mortalidad con el 20-40 %.^(14,15)

En general resultan escasos los estudios publicados en el país. En la Revista Cubana de Reumatología aparecen 2 estudios epidemiológicos de nuestra autoría: uno publicado en el año 2007 y el otro en el año 2014, ambos artículos mostraron una evaluación clínico-epidemiológica de una serie de 34 pacientes en dos centros de referencia nacional, que describen las manifestaciones gastrointestinales severas en pacientes con ES realizadas en el hospital CIMEQ.

Como limitaciones señalamos que el estudio realizado fue descriptivo y desarrollado en una pequeña serie.⁽¹⁶⁾ Pérez y otros,⁽¹⁷⁾ en el hospital “Hermanos Ameijeiras”, mostraron los resultados satisfactorios del tratamiento en 2 grupos de pacientes con ES, enfermedad pulmonar intersticial y afectación de la piel, tratados comparativamente con glucocorticoides y ciclofosfamida, caracterizado por ser original aunque monocéntrico y limitado a una pequeña serie.

En el hospital “Lucía Íñiguez” de Holguín publicaron una “nueva propuesta terapéutica” de 31 pacientes reclutados entre los años (2013-2014) divididos en 2 grupos con daño orgánico, uno en la etapa temprana. Se les administró una fuerte inmunosupresión con ciclofosfamida EV en 2 años. En este estudio reportaron los autores una mejoría terapéutica significativa para ambos grupos, superior que en las etapas tempranas.

El estudio adoleció de limitaciones declaradas en cuanto al diseño en la metodología como: pequeño tamaño muestral, limitaciones geográficas y de recursos, como la falta de determinación de autoanticuerpos específicos diagnósticos.^(18,19) Los autoanticuerpos específicos y la capilaroscopia son considerados esenciales para establecer el criterio de ES temprana.⁽²⁰⁾

El tratamiento de la ES incluye agentes inmunosupresores tradicionales como la ciclofosfamida, el micofenolato mofetil y otras novedosas drogas biológicas como el tocilizumab, rituximab, y las drogas antifibróticas como nintedanib, que ha sido de reciente aprobación en el año 2019 por la FDA, cuyos resultados son satisfactorios y muy promisorios para esta enfermedad.

Las drogas citotóxicas convencionales ofrecen un modesto beneficio con eficacia limitada, para atenuar o retrasar la progresión de la enfermedad. Los estudios y ensayos clínicos internacionales recientes han demostrado que la ciclofosfamida genera una marcada toxicidad que limita su uso, además, se ha reconocido su potencialidad para el desarrollo de neoplasias malignas.

En la actualidad el micofenolato mofetil actúa sobre la proliferación de las células T y B, se ha confirmado como el actual estándar de oro y la droga de 1era línea más usada para el tratamiento de la ES.^{(14)(20,21)}

Resulta abrumadora la serie de drogas biológicas que la industria biofarmacéutica de los países desarrollados han colocado en el mercado internacional para el tratamiento de las EAR; sin embargo, el acceso a estas drogas resulta privativo para la mayoría de los enfermos, principalmente en los países con menores recursos. En Cuba disponemos de amplias y valiosas experiencias con el uso de las drogas convencionales, sus combinaciones, y en menor medida la disponibilidad de biológicos que ofrecen mejores resultados.⁽⁷⁾

El Centro de Inmunología Molecular de Cuba (CIM), enfrentaron el gran reto científico de desarrollar la producción de Ac monoclonales propios a partir de los años 90 como el iorT1-murino para pacientes con psoriasis y AR.

Los ensayos clínicos que se realizan en el CIMEQ mostraron eficacia y seguridad lo cual dio lugar al desarrollo del anti-Cd6 humanizado (itolizumab) cuyos resultados fueron presentados en el año 2016 en un encuentro realizado entre una delegación científica del CIM, Servicio Nacional de Reumatología (SNR) y el CIMEQ, con científicos de la compañía Biofarmacéutica BIOCUM en Bangalor India.⁽⁴⁾

El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología obtuvo otro logro científico liderado por la Dra. Domínguez Horta y otros autores al desarrollar un péptido ligando alterado (APL) denominado -CIGB-814- con nombre comercial JUSVINZA aprobado para el tratamiento de pacientes con AR por su eficacia y seguridad, para regular la respuesta inflamatoria sin causar inmunosupresión, reducir los Ac antipéptidos citrulinados y la actividad medida por el índice (DAS-28). Jusvinza ha mostrado un aumento de las células T reguladoras (Treg) y la reducción de citocinas proinflamatorias, por lo cual fue aceptado su uso como emergencia con buenos resultados en pacientes con la COVID-19, críticos y graves en Cuba.^(22,23)

Consideraciones finales: los reumatólogos e internistas en Cuba necesitamos desarrollar estudios conjuntos nacionales con una buena metodología y diseño para lograr resultados de impacto nacional e internacional sobre entidades raras y de baja prevalencia como las enfermedades autoinmunes reumáticas, para apoyar iniciativas de colaboración internacional. Los especialistas cubanos nos enfrentamos al gran reto que presupone el estudio, la investigación y la atención a los pacientes que precisan de un diagnóstico en etapas tempranas, donde podemos accionar mejor sobre los mecanismos inmunopatogénicos, que los sustentan, e implementar nuevas estrategias con nuevos productos biofarmacéuticos eficaces, para que su aplicación esté basada en sólidas evidencias científicas sin menoscabo del método clínico y en el contexto de la medicina personalizada.

Referencias bibliográficas

1. Bordons M, Zulueta MA. Evaluación de la actividad científica a través de indicadores bibliométricos. *Revista Española de Cardiología*. 1999;52(10):790-800. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(99\)75008-6](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(99)75008-6)
2. Jara LJ, Deustúa-Montiel L, Martínez-Bencomo MA, Carranza-Muleiro RA, Cruz-Domínguez MdP, Medina García G. Producción científica del Perú en enfermedades autoinmunes: estudio bibliométrico 2007-17. *Revista Socreuma*. 2018 [acceso 20/09/2023];24(1):14. Disponible en: <https://revista.socreuma.org.pe/index.php/rpr/article/download/57/53>
3. Reyes-Llerena GA, Guibert-Toledano M, Penedo-Coello A, Pérez-Rodríguez A, Baez-Dueñas RM, Cardiel MH, *et al.* Community-based Study to Estimate Prevalence and Burden of illness of Rheumatic Diseases in Cuba: a COPCORD Study. *J. Clin Rheumatol*. 2009;15(2):51-5. DOI: <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31819b61cb>
4. Rodríguez P, Torres-Moya R, Reyes Llerena GA, Molinero C, Prada D, López AM, *et al.* A clinical exploratory study with itolizumab, an anti-CD6 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis. *Results Immunol*. 2012;21(2):204-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rinim.2012.11.001>.
5. Chen SJ, Lin GJ, Chen JW, Wang KC, Tien CH, Hu CF, *et al.* Immunopathogenic Mechanisms and Novel Immune-Modulated Therapies in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1332. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20061332>.
6. Guibert-Toledano M, Bermúdez WM, Hernández AA, Moras R, Reyes-Llerena GA, Estévez Del Toro M, *et al.* Primer consenso cubano sobre el uso de terapia convencional en

- pacientes con artritis reumatoide. *Rev Cuba Reumatol.* 2021 [acceso 20/09/2023];23(3). Disponible en: <https://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumtologia/artle/view/925>
7. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology.* 2019;71(9):1400-12 DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40930>
8. Vega LE, Espinoza LR. Human immunodeficiency virus infection (HIV)-associated rheumatic manifestations in the pre- and pos-HAART eras. *Clinical Rheumatology.* 2020;39:2515-22 DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05082-8>
9. Reyes-Llerena GA, Guibert-Toledano ZM, Torres-Figueroa A, Navarro-Camero A, Garcés-Martínez M, Sanchoyerto R, *et al.* Lupus eritematosos sistémico en la epidemia VIH/SIDA. Reporte inicial de casos en Cuba. *Rev. Cuba de Reumatol.* 2019;21(1)S1. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3336211>
10. Quintana R, Pons-Estel GJ, Roberts K, Sacnún M, Serrano R, Nieto R, *et al.* Clinical Features, Damage Accrual, and Survival in Patients with Familial Systemic Lupus Erythematosus: data From a Multi-Ethnic, Multinational Latin American Lupus Cohort. *Lupus.* 2020;29(9):1140-45. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203320935184>
11. González LA, Alarcón GS, Harvey GB, Quintana R, Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, *et al.* Predictors of severe hemolytic anemia and its impact on major outcomes in systemic lupus erythematosus: Data from a multiethnic Latin American cohort *Lupus.* 2023;32(5):658-67. DOI: <https://doi.org/10.1177/09612033231163745>
12. Reátegui-Sokolova C, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, *et al.* Predictors of renal damage in systemic lupus erythematosus patients: data from a multiethnic, multinational Latin American lupus cohort (GLADEL). *RMD Open.* 2020;6(3):e001299 DOI: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001299>
13. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, *et al.* First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR) (GLADEL) and Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1549-57. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213512>
14. Pope JE, Denton CP, Johnson SR, Fernández-Codina A, Hudson M, Nevskay T. Check for updates State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. *Nature Reviews Rheumatology.* 2023;19:212-26. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-023-00909-5>
15. Vonk MC, Walker UA, Volkman ER, Kreuter M, Johnson SR, Allanore Y. Natural variability in the disease course of SSc-ILD: implications for treatment. *Eur Respir Rev.* 2021;30(159): 200340. DOI: <https://doi.org/10.1183/16000617.0340-2020>.
16. Reyes GA, Guibert ZM, López G, Hernández C, Álvarez R, Martínez JP, *et al.* Esclerosis sistémica. Evaluación clínico-epidemiológica de una serie de casos en dos centros de referencia en Cuba. *Rev Cuba Reumatol.* 2014 [acceso 23/03/2017];16(supl.1):346-55. Disponible en: http://scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962014000400002.revreumatologia.sld.cu

17. Pérez D, Estévez Del Toro M, Peña A, González PP, Morales Sánchez L, Gutiérrez AR ¿Are high doses of prednisone necessary for treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis? *Rheumatol. Clin.* 2012;8(2):58-62. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.reum.2011.11.006>
18. Remedios SE, Hernández AA, Bairan N. Evolución del índice de actividad en pacientes con esclerosis sistémica tratados con ciclofosfamida y prednisona. *Rev Cuba Reumatol.* 2021 [acceso 20/09/2023];23(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid+S1817-59962021000100003
19. Remedios SE, Rivas R, Montada E, Campo E del, Torres L. Validación de los expertos acerca de la conducta terapéutica a seguir con los pacientes con esclerosis sistémica. *Rev. Cuba Reumatol.* 2018;20(3):e605. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1469019>
20. Rahaghi FF, Hsu VM, Kaner RJ, Mayes MD, Rosas IO, Saggarr R, *et al.* Expert consensus on the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respir Res.* 2023;24(1):6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02292-3>
21. Volkman ER, Andreasson K, Smith V. Systemic Sclerosis. *Lancet.* 2023;401(10373):304-18. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01692-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01692-0)
22. Corrales O, Hernández L, Prada D, Gómez J, Reyes Y, López AM, *et al.* CIGB-814, an altered peptide ligand derived from human heat-shock protein 60, decreases anti-cyclic citrullinated peptides antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(3):955-60. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4360-3>
23. Dominguez-Horta MCd, Serrano A, Hernández-Cedeño M, Martínez-Donato G, Guillén-Nieto G. A peptide ligand from HSP60 reduces proinflammatory cytokines and soluble mediators: a therapeutic approach to inflammation. *Frontiers in Immunology* 2023;14:1162739. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1162739>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.