

DESCODIFICACIÓN DEL PERIODO DE OPORTUNIDAD Y LA MEMORIA ESPECÍFICA DE LAS ARTICULACIONES EN LA ARTRITIS

www.medscape.org/livewebcast/window-of-opportunity/Spanish

Margaret H. Chang, MD, PhD: Hola, bienvenidos al programa de hoy. Hablaremos sobre la descodificación del periodo de oportunidad y la memoria específica de las articulaciones en la artritis.

Soy Margaret Chang. Soy profesora adjunta de pediatría en la Harvard Medical School y reumatóloga pediátrica en el Boston Children's Hospital. Hoy me acompaña el Dr. Peter Nigrovic. Es jefe de la división de inmunología del Boston Children's Hospital y profesor de pediatría y medicina de la Harvard Medical School.

En nuestro programa de hoy, hablaremos de lo siguiente. Entonces, ¿qué es un periodo de oportunidad? ¿Y existe tal periodo en la artritis reumatoide o en la enfermedad de Still? Y luego también presentaremos algunos conceptos nuevos de la memoria específica de las articulaciones, la hipótesis de acumulación articular y el periodo de oportunidad. Tendremos una sesión de preguntas y respuestas al final, pero durante la charla, no duden en dejar sus preguntas en la sección de preguntas y respuestas para que podamos acumularlas para el final de la charla.

Y con eso, voy a cederte la palabra, Peter.

Peter A. Nigrovic, MD: Gracias, Maggie. Estoy deseando hablarles sobre este tema, algo en lo que Maggie y yo hemos estado trabajando durante varios años y en lo que realmente hemos reflexionado mucho. Así que espero con interés la sesión de preguntas y respuestas para ver si tienen alguna otra idea que podamos incorporar en esta línea de pensamiento.

Así pues, en la artritis reumatoide, nosotros los reumatólogos estamos familiarizados con la idea de una pirámide de tratamiento. Y esto fue algo que comenzó temprano. Esto es antes de 1990, cuando comenzamos con salicilatos, no esteroideos, pasamos a cosas como el oro y luego a medicamentos como el metotrexato, antes de pasar finalmente a los fármacos biológicos, que recién comenzaban a estar en línea, a finales de la década de 1990.

Pero hoy en día no hacemos eso. En su lugar, vamos a lo que podría llamar un tratamiento invertido. Esto se denomina invertir la pirámide de tratamiento. Empezar agresivamente con fármacos modificadores de la enfermedad y usar no esteroides y esteroides, realmente solo como tratamiento complementario. A continuación, pasamos rápidamente a la combinación de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) o biofármacos. Y luego añadimos o cambiamos agresivamente hasta lograr la remisión.

Y la pregunta es, ¿por qué hacemos esto? Una idea que a menudo se menciona en la artritis temprana es la idea de un periodo de oportunidad como un lapso de tiempo en el que queremos intervenir agresivamente para cambiar el curso de la enfermedad.

Entonces, quería preguntar, para empezar, ¿es un periodo de oportunidad realmente la justificación de esta estrategia temprana de tratamiento agresivo para la artritis reumatoide? Empecemos con aclarar los términos,

y lo que queremos decir aquí con un periodo de oportunidad es un lapso de tiempo limitado durante el cual una intervención induce un cambio duradero en la evolución natural de la enfermedad.

Es decir, esto implica que debe haber algún tipo de paso o pasos irreversibles en el proceso biológico de la enfermedad que se interrumpan si se comienza el tratamiento en una fase temprana. Hay otras razones por las que el tratamiento temprano puede ser diferente y no tiene que ver con un cambio categórico en el proceso biológico de la enfermedad.

Y a esto nos gusta llamar la hipótesis trivial de que la enfermedad más leve es más fácil de tratar. Aquí hay 2 clips que enfocan una fogata frente a un incendio forestal. Ambos son fundamentalmente el mismo proceso. Pero, por supuesto, una fogata es mucho más fácil de apagar que un incendio forestal. Esto no es biológicamente interesante, simplemente es natural.

Mi sospecha es que la hipótesis trivial funciona en muchos ensayos de artritis reumatoide (AR) temprana que a veces afirman ser ensayos de prevención. Así que con estos, a veces estos ensayos están estructurados de la siguiente manera. Aquí he dibujado una serie de criterios clínicos en el eje Y, alcanzando un cierto umbral en esta línea punteada donde se encuentra alguna línea arbitraria para lo que cuenta como AR.

Y en el eje X, tenemos tiempo. Por lo tanto, en pacientes con AR sintomática temprana, se inicia la intervención y, a continuación, el criterio de valoración es ver si los pacientes cruzan esta línea. Ningún paciente la cruza. Los pacientes tratados no lo hacen, y de alguna manera estos pacientes tienen AR arbitrariamente y estos pacientes no la tienen.

Esta no me parece que sea prevenir esta enfermedad, sino tratar la enfermedad temprana para evitar la consecución de ese umbral artificial. Veamos un par de ensayos como ese, y son ensayos muy bien realizados que son importantes en el tratamiento. Pero, a mi entender, no nos dicen nada sobre un periodo de oportunidad.

Este es el ensayo TREAT EARLIER, en el que se incluyó a pacientes que tenían artritis reumatoide, o pacientes con artralgia y sinovitis mediante RM. Y trataron a estos pacientes con un bolo de metotrexato más metotrexato o placebo. Y los tamaños de los grupos fueron bastante grandes, con casi 120 pacientes por grupo.

Y esta es una curva de supervivencia de Kaplan Meier de la supervivencia sin artritis. Y lo que verán es que el grupo de metotrexato en rojo Prevenir, tuvo, esos pacientes tuvieron una progresión más lenta a AR que los pacientes en azul. Y si observamos el final del periodo de tratamiento, indicado en la barra naranja, podemos ver que menos de ellos tenían AR según esta definición arbitraria.

Pero cuando se interrumpió el tratamiento, se puede ver que las curvas de Kaplan-Meier convergieron de modo que al final del ensayo eran muy similares.

Se observó un resultado similar en el ensayo APIPPRA. Este es un ensayo de abatacept frente a placebo, de nuevo, con potencia de aproximadamente 100 pacientes por grupo tratándose con abatacept durante 12 meses en pacientes con artralgias.

Y pueden ver al final del periodo de tratamiento indicado en la flecha, 52 semanas, y la barra naranja, que el grupo con abatacept era mejor que el grupo que recibió placebo, y que menos pacientes habían tenido progresión a AR según los criterios. Pero una vez interrumpido el tratamiento, de nuevo, los grupos convergieron, de modo que los pacientes parecen muy esencialmente indistinguibles al final del estudio.

Así que nuestra interpretación de estos datos es que el metotrexato y el abatacept son eficaces para la AR. Sabíamos eso de otros ensayos. Y por ese motivo, no es sorprendente que sean eficaces en la AR temprana. Pero no está claro que esto cambie la evolución natural de la enfermedad en el sentido de que la enfermedad reaparezca una vez que se detiene el tratamiento. Es un poco como la presión arterial, que una vez que deja de tomar un medicamento para la presión arterial, la presión arterial vuelve a subir.

Ahora, el problema aquí es probablemente que la autoinmunidad y la AR ya son crónicas cuando comienza la enfermedad. Este es un famoso gráfico, de un artículo publicado hace algún tiempo, en el que se analiza a los pacientes a los que se les diagnosticó artritis reumatoide en el momento cero y que funciona hacia atrás años antes del inicio de los síntomas en estos pacientes que tenían suero o plasma almacenados.

Y luego, en estos pacientes, buscan para ver si el factor reumatoide de inmunoglobulina M (IgM), el péptido cíclico citrulinado (CCP) o uno u otro estaba presente en estas poblaciones. Y se puede ver que en muchos, en al menos alguna proporción de pacientes, la evidencia serológica de autoinmunidad estuvo presente durante más de una década antes de que comenzara la enfermedad. Es decir, en muchos casos, la enfermedad ya es, al menos de alguna manera, crónica cuando comienza la enfermedad.

Ahora, probablemente haya un periodo temprano de oportunidad en la AR. Probablemente es antes de que suceda todo esto, y una buena evidencia de ello es que fumar es un factor de riesgo, es decir, los pacientes que alguna vez han fumado, tienen un mayor riesgo de AR que los que no lo han hecho, lo que nos dice que evitar fumar de alguna manera evita el inicio de la artritis reumatoide, pero, por supuesto, sabemos que si se tiene AR, luego dejar de fumar, aunque es bueno dejarlo, no anula la enfermedad.

Probablemente haya un periodo de oportunidad, pero probablemente sea antes que lo observado en los ensayos sobre artralgiyas que hemos visto antes.

Desde mi punto de vista, como reumatólogo de adultos, así como reumatólogo pediátrico, creo que necesitamos un tratamiento agresivo para la AR de diagnóstico reciente, pero no es debido a un periodo de oportunidad. Es decir, creo que es más bien porque es más fácil apagar pequeños fuegos que los grandes, lo que reduce la exposición total a esteroides y no esteroides.

Y porque, como sabemos, en este momento todavía no hay muy buenas formas de saber qué fármaco va a funcionar en qué paciente, por lo que el ensayo y el error tardarán mucho tiempo y es importante empezar cuanto antes.

Ahora, ¿qué pasa con una enfermedad diferente, y la llamaremos enfermedad de Still? Y es esto lo que la gente ha llamado artritis idiopática juvenil sistémica o enfermedad de Still de inicio en la edad adulta (AOSD).

Y las agruparemos. Les diré brevemente por qué. Este es uno de mis pacientes que atendí cuando empezó, cuando presentó enfermedad a los 11 meses, y de ahí es cuando provienen

estas fotografías. Y presentó fiebre, erupción cutánea y artritis. La artritis, la erupción cutánea, se puede ver la erupción de color asalmonado en el tronco y las extremidades, lo que es característico de la enfermedad de Still. Y la curva febril se indica a la derecha. Así que vemos los picos de fiebre frenética. Esta es una presentación típica de esta enfermedad.

Por lo tanto, la agrupamos con AOSD porque estas enfermedades tienen un aspecto clínico muy similar. Aquí hay varias series diferentes que hemos reunido en este capítulo, y se puede ver que estos pacientes tienen generalmente una edad de inicio temprana, así que, en comparación con otros tipos de artritis, tienden a tener entre 20 y 30 años, o al menos esa es la mediana de estas poblaciones. La fiebre es esencialmente uniforme, la erupción cutánea está presente en el 50 % al 80 % y la artritis está casi siempre presente, pero a veces no, y una característica de la enfermedad de Still, el síndrome de activación de macrófagos, también se observa en la AOSD.

Estos sugieren clínicamente que son muy similares, y hay más evidencia que no voy a abordar aquí sobre la respuesta al tratamiento, y también marcadores de laboratorio como la interleucina 18, que es un marcador muy específico para este síndrome y está elevado en ambos, pero no en otros tipos de artritis.

Y el hecho de que estas sean la misma enfermedad no es muy sorprendente. Cuando Eric Bywaters, uno de los fundadores de Pediatric Rheumatology, los describió originalmente, escribió en su artículo que este artículo se propone demostrar que el síndrome de enfermedad de Still también se produce en adultos. Así que pensó que era la misma enfermedad.

Y la EULAR y la PReS han propuesto la misma recomendación. Esto se ha presentado en el congreso de la EULAR y el artículo está en proceso en este momento. Pero la conclusión principal de este grupo de consenso fue que la artritis juvenil (AJ) sistémica y la EOSA son la misma enfermedad que debe designarse con el mismo nombre único, enfermedad de Still.

Entonces, ¿por qué nos importa la enfermedad de Still? ¿Por qué es algo que los reumatólogos tememos? Y el principal problema es la cronicidad. Así que esta enfermedad puede tener una forma monofásica, un único episodio que desaparece, una forma intermitente que desaparece y luego reaparece, y una forma persistente, que permanece desde el inicio, persistente, intratable, para causar una artritis crónica y terrible.

Y se puede ver en estas series múltiples, esto es de la enfermedad de inicio en la infancia, que al menos el 50 % de todas estas series tenían cronicidad de la enfermedad. Ese es el resultado habitual en el criterio de valoración más frecuente en esta afección.

Y nuestro pensamiento sobre la enfermedad comenzó a cambiar con este paciente en 2006. Así que este era un paciente al que atendí. Era una niña de 8 años en ese momento, que tenía fiebre y erupción cutánea de 6 meses de evolución. Tenía marcadores inflamatorios elevados y no tenía opciones realmente buenas para el tratamiento. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) habían fracasado. No queríamos usar esteroides debido a la obesidad. No queríamos usar metotrexato debido a la esteatosis hepática.

Así que iniciamos la monoterapia con anakinra con base en el trabajo de Virginia Pascual, que anteriormente demostró que en algunos pacientes con enfermedad de Still, esto funciona muy bien. Y esta paciente experimentó una remisión inmediata y completa.

En ese momento, reunimos una serie de 46 pacientes tratados por otros reumatólogos de formas relativamente similares. Es decir, anakinra se incorporó como parte del tratamiento de

primera línea. Y de estos pacientes, el 59 % tuvo una respuesta completa, incluidos 8 de cada 10 pacientes tratados como nuestra niña con monoterapia mediante anakinra, resolviéndose la fiebre y la erupción al 95 % en un mes. Y la artritis persistente, el fenotipo que esperábamos ver en aproximadamente el 50 % de los niños, estaba presente realmente después de 6 meses solo en el 11 %. Así que parecía una diferencia en la evolución natural de la enfermedad en comparación con lo que esperábamos.

Y ahora se han acumulado datos muy buenos en Utrecht y el grupo de Sebastiaan Vastert y Nico Wulffraat y otros que consideraron el bloqueo con anakinra como tratamiento de primera línea en todos los pacientes con AIJ sistémica. En este artículo, han presentado a 42 pacientes con AIJ sistémica de nueva aparición.

Primero probaron los AINE, casi todos fracasaron, y luego administraron anakinra y aumentaron según fuera necesario, y estos son sus resultados en términos de enfermedad inactiva. El 55 % a los 30 días, el 71 % a los 90 días, el 76 % a un año, casi el 70 % nunca necesitó esteroides y a los cinco años, de los 25 pacientes a los que siguieron ese tiempo, el 96 % están en remisión y el 72 % de ellos están sin medicamentos. Estas son tremendas diferencias en comparación con lo que solíamos ver.

Y algunas de las evidencias de que el momento oportuno marca la diferencia provienen de Roma, y esto es del grupo de Fabrizio de Benedetti. Y lo que hicieron fue tratar a 56 pacientes con AIJ sistémica mediante anakinra. Y examinaron la probabilidad de remisión sin esteroides a los 6 meses como una función de la duración de la enfermedad, aquí en el eje x, desde el inicio de la enfermedad hasta el inicio de anakinra.

Y observaron una especie de momento crucial, que en el primer mes, antes de los 3 meses de evolución de la enfermedad, hay un 92 % de probabilidades de lograr la remisión sin esteroides a los 6 meses. Mientras que después de 3 meses, la probabilidad disminuye notablemente hasta aproximadamente el 37 %. Y eso indica la idea de que probablemente haya algún tipo de oportunidad presente en las primeras etapas de la enfermedad que se pierde en las últimas etapas de la enfermedad.

¿Por qué podría pasar eso? Una idea, la enfermedad de Still, cuando es aguda, se presenta con fiebre. Y la AR, como hemos comentado, se presenta cuando es crónica. Pero también puede haber algo diferente en la biología de la enfermedad de Still.

Y nuestro razonamiento sobre esta última cuestión provino de estos ratones. Este es un modelo, según mis estudios de laboratorio, de artritis inflamatoria en ratones, al igual que del laboratorio de Maggie, y ambos usamos este modelo, que carece de antagonista endógeno del receptor de anakinra, interleucina (IL)-1.

Y estos ratones se desarrollan, este es un ratón de control, este es el ratón con una inactivación génica. Pueden observar que se le hinchan las patas. Esta es una artritis erosiva que se presenta con el tiempo en prácticamente todos los machos y hembras en esta especie. Y esto resulta depender de los linfocitos T CD4 y de la IL-17.

Es decir, parece que aunque se trata de una deficiencia de IL-1, que habríamos pensado que podría haber sido una enfermedad inmunitaria innata, en realidad es una enfermedad inmunitaria adaptativa.

Y eso nos hizo pensar, y con relativamente pocos datos en ese momento, propusimos lo que ahora se conoce como el modelo bifásico de la enfermedad de Still, también llamado modelo de periodo de oportunidad.

Y propusimos en ese momento que la IL-1 hace cosas diferentes. En inmunidad adaptativa e innata. En la inmunidad innata, activa el endotelio, los leucocitos, los osteoclastos y otras células dentro de la articulación para desencadenar una artritis inflamatoria. Pero al mismo tiempo, está cambiando la forma en que los linfocitos T se diferencian porque la IL-1 desempeña funciones en la función de los linfocitos T reguladores y la diferenciación de los linfocitos Th0 a los linfocitos Th17 productores de IL-17. Así que propusimos que en el paso de la etapa aguda a la etapa artrítica crónica de esta enfermedad, esta sería una transición en la que no se podría dar marcha atrás.

Y existe evidencia de ello en el ratón. Hemos estudiado esto en estos ratones con IL-1rn e intentamos tratar antes o después con un anticuerpo beta bloqueante de IL-1. Y aquí está en el eje X, en el eje Y está la expresión de IL-17 en las células CD3+. Con el animal natural, no lo tenemos, no tenemos muchos. Y en los ratones con IL-1rn. Ya sea tratados con un control de anticuerpos o con un anticuerpo beta anti-IL-1 temprano o un anticuerpo beta anti-IL-1 tardío. Se puede ver que la enfermedad temprana impide el desarrollo de estos linfocitos Th, linfocitos Th17, pero la enfermedad tardía no lo hace.

¿Es eso solo en ratones? La Dra. Lauren Henderson, que trabaja conmigo en esta serie, también es una de las principales investigadoras del Boston Children's Hospital. Estudió a 17 pacientes con AIJ sistémica de nueva aparición y a 15 pacientes con AIJ sistémica crónica y examinó sus linfocitos T y mostró que inicialmente había una firma Th17 en los linfocitos T reguladores que hacían la transición en la AIJ sistémica crónica a la población de linfocitos T efectores.

Y en esta población se suprimió en pacientes que fueron tratados con anakinra de forma temprana, por lo que el sesgo de Th17 desapareció en estos pacientes.

Ahora, por supuesto, hay otros bloqueadores de IL-1. Uno que ha sido aprobado por la FDA es canakinumab, anticuerpo beta de IL-1. Y este es el artículo del New England Journal que muestra su eficacia que son respuestas del 90 % del American College of Rheumatology (ACR) en aproximadamente el 50 % de los pacientes, muy efectivas.

Y me gustaría señalarles que aquí, cuando miraron retrospectivamente estos datos, realmente no vieron que hubiera un efecto de tiempo. Por lo tanto, estas 3 columnas son pacientes que fueron tratados dentro de los primeros 6 meses de la enfermedad, principalmente hacia el intervalo de 6 meses, de 6 meses a 4 años o más de 4 años.

Y pueden ver que realmente no hubo mucha diferencia en términos de respuestas ACR 30, 50, 70, 90 o 100 %, así que hay que tener cuidado con eso.

Entonces, lo que diría es, ¿sabemos que hay un periodo de oportunidad en la enfermedad de Still? Y yo diría que aún no. Los datos de canakinumab, creo, no son de apoyo, aunque quizás 6 meses están fuera del periodo de oportunidad según los datos de Benedetti.

Aún no hay ningún ensayo clínico. Algunas de las diferencias en los datos de Benedetti pueden ser la selección, por lo que quizás haya algo diferente en los pacientes tratados en fase temprana frente a tardía. Sin embargo, creo que los beneficios del tratamiento biológico de

primera línea son claros, lo que significa una respuesta más rápida y mejor, y un nivel bajo o nulo de esteroides. Así que esto es lo que hacemos ahora.

Pero hablemos de otro tipo de periodo de oportunidad que puede ser interesante, me gustaría ceder la palabra a Maggie, ella ha estado trabajando en esto durante varios años. Por favor, Maggie.

Dra. Chang: Gracias, Peter, y así que para reiterar la pregunta de Peter, ¿hay otro tipo de periodo de oportunidad en la artritis en el que deberíamos pensar? Creo que es una intuición clínica común entre los reumatólogos que las mismas articulaciones tienden a inflamarse una y otra vez. Y, por ejemplo, si veo a un paciente en la clínica que tiene artritis de rodilla izquierda y tobillo derecho, lo tratamos con medicación, entran en remisión y, si se reagudizan después, generalmente es la rodilla izquierda o el tobillo derecho lo que se reagudiza de nuevo.

Y entonces esta fue una observación, que hizo ya en 1988 el Dr. Ron Anderson, en la que describió que el 94% de las articulaciones cubiertas o afectadas en la artritis reumatoide estaban afectadas en el primer año, y luego se trata principalmente de recidiva local.

Más recientemente, Sascha Heckert realizó un análisis a posteriori del ensayo BeSt RA y descubrió que el 46 % de las articulaciones inflamadas al inicio de la AR mostraban inflamación recurrente. Y cuando realizó este análisis en BeSt for Kids, el ensayo de AIJ, lo que es más impresionante, el 93 % de las articulaciones que se reagudizaron después de un periodo de enfermedad inactiva se habían inflamado previamente. Y, sin embargo, en estos estudios hay algunos tipos de artritis que tienden a afectar a articulaciones grandes, como rodillas y tobillos, y luego otros tipos de artritis que tienden a afectar a articulaciones más pequeñas, como las articulaciones de las manos y las muñecas.

Y tal vez lo que vemos aquí es solo un reflejo de que diferentes tipos de artritis afectan a diferentes tipos de articulaciones.

Así que hicimos un estudio, examinando a pacientes pediátricos con AIJ que acudieron al Boston Children's Hospital y pasaron a la clínica CAPRI, que es una clínica de transición en nuestro vecino Brigham Women's Hospital.

De manera que pudimos identificar a 95 pacientes que fueron atendidos en Children's y tuvieron un seguimiento longitudinal ininterrumpido en Brigham como adultos. Y entre estos pacientes había 940 articulaciones implicadas en 253 episodios de exacerbación.

Así que para responder a esta pregunta, ¿hay memoria específica de las articulaciones en la artritis? Queríamos comparar manzanas con manzanas y ver los brotes que afectan a los mismos tipos de articulaciones.

De modo que observamos los brotes de artritis que afectaban a las articulaciones grandes emparejadas, en las que solo un lado estaba inflamado anteriormente, y observamos lo que sucede cuando estas articulaciones se inflaman.

Y vimos que el 83 % de las veces, cuando la artritis se reagudiza, se reagudiza exactamente en la misma articulación que antes, y que no se reagudiza en la articulación del otro lado.

Así que no es cuestión del tipo de articulaciones a las que tiende a afectar esta artritis, sino a esa articulación específica en sí, de manera que hay memoria específica de la articulación. Y esto indica, y esto también señala que puede haber mecanismos inmunitarios locales que hacen que esta articulación sea más propensa a sufrir inflamación. ¿Cuáles son los mecanismos locales de la memoria específica de la articulación?

Tomamos señales de nuestros colegas de dermatología, y así, en enfermedades como la psoriasis y la erupción farmacológica fija, donde la misma zona de piel tiende a reagudizarse una y otra vez año tras año, hay una población de células llamadas linfocitos T de memoria residentes que han estado implicados en estas enfermedades.

¿Y qué son los linfocitos T de memoria resonantes? Cuando pensamos en la memoria de linfocitos T, pensamos en los linfocitos T de memoria centrales y los linfocitos T de memoria efectores. Estas son poblaciones de linfocitos T de memoria circulantes, donde los linfocitos T de memoria centrales identificados por diferentes receptores de superficie celular que se muestran aquí circularán a órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos y el bazo, y los linfocitos T de memoria efectores tienden a circular hacia los tejidos.

En los últimos 10 a 15 años, ha habido ahora un reconocimiento de una población de linfocitos T de memoria no circulantes que denominamos linfocitos T de memoria residentes tisulares. Y estos son linfocitos T de memoria de larga duración que se retienen en los tejidos periféricos y ofrecen defensa inmunitaria a largo plazo.

Por eso queríamos preguntar, ¿podrían los linfocitos T de memoria residentes contribuir también a la memoria específica de las articulaciones de la misma manera que lo hacen en la psoriasis?

Así que obtuvimos la membrana sinovial de pacientes con AR y observamos esta membrana en la estación de trabajo Mantra y mediante imágenes multiespectrales, que básicamente consiste en buscar por microscopía la presencia de linfocitos T de memoria residentes en los tejidos sinoviales en función de sus marcadores de proteínas, y pudimos identificar los linfocitos T de memoria residentes y el tejido sinovial de estos pacientes.

También desarrollamos un modelo murino, un nuevo modelo murino de artritis recurrente específica del sitio en el que podemos inyectar antígeno en articulaciones concretas de un lado, por ejemplo, queremos que la muñeca izquierda, la rodilla izquierda y el tobillo izquierdo estén inflamados, pero vamos a administrar solución salina en el otro lado para que esas articulaciones no desarrollen artritis.

Después de administrar el antígeno a estos ratones, desarrollan artritis. Luego, finalmente entrarán en remisión y, después de la remisión, si los expones sistémicamente ahora con antígeno, tendrán una exacerbación de la artritis, especialmente las articulaciones que tenían inflamación antes.

Y utilizando este modelo, descubrimos que los linfocitos T de memoria residentes (TRM) se desarrollan específicamente en las articulaciones inflamadas anteriormente, y que los TRM CD8 permanecen en estos tejidos durante toda la remisión a largo plazo.

La activación de estos TRM con antígeno puede provocar la recidiva de la artritis. Y lo que es más importante, si eliminamos los TRM durante la remisión, podemos bloquear la recidiva de la artritis.

Esto nos muestra que los TRM pueden impulsar la memoria específica de las articulaciones en la artritis, y esto se modela aquí en esta caricatura. Así que tenemos la membrana sinovial normal. Algo causa inflamación aguda, ya sea un traumatismo, una infección viral o lo que sea. Durante esta inflamación, hay una afluencia de células inmunitarias, incluidos los linfocitos T, y algunos se convierten en linfocitos T de memoria residentes. Y persisten en la membrana

sinovial después de la remisión. La activación ulterior de estos linfocitos T de memoria residentes ahora puede desencadenar un brote de artritis.

Pero también sabemos que los linfocitos T de memoria residentes pueden no ser los únicos que contribuyen a la memoria específica de la articulación. Y en este diagrama en la parte superior izquierda está representada aquí una articulación normal. FLS, o sinoviocitos similares a fibroblastos, los fibroblastos sinoviales. Y luego también hay algunos macrófagos de tejido sinovial que están en una articulación normal.

Y estos macrófagos de tejido sinovial tienden a ser más tolerógenos. Cuando hay inflamación en la articulación, estos fibroblastos se activan al igual que los macrófagos tisulares. Y luego hay una afluencia de células inmunitarias, incluidos los linfocitos T, algunos de los cuales se convierten en TRM y también algunos macrófagos derivados de monocitos que son muy proinflamatorios.

Y también hay otras células inmunitarias implicadas aquí. Cuando esta articulación entra en remisión, lo que sabemos es que esta articulación que había tenido previamente inflamación no es ahora la misma que una articulación normal. Estos fibroblastos sinoviales son ahora lo que llamamos sensibilizados, lo que significa que sabemos que hay cambios epigenéticos en estos fibroblastos que los hacen más propensos a la inflamación en el futuro. Ahora en esta articulación hay TRM que no estaban allí antes. Y luego algunos de estos macrófagos derivados de monocitos que eran proinflamatorios, que se reclutaron durante la inflamación, ahora permanecen y forman otra población de macrófagos de tejido sinovial que son proinflamatorios. Y existe cierta sospecha de que los macrófagos del tejido sinovial originales podrían haberse reprogramado como los fibroblastos también.

Y todos estos procesos, todos estos cambios hacen que esta articulación sea más propensa a la inflamación nuevamente en el futuro.

Pero hay una cosa más de la que quería hablar. Y hubo un hallazgo inesperado en nuestra serie CAPRI y que las nuevas articulaciones siguen acumulándose años después del inicio de la enfermedad. En este diagrama de la derecha, lo que mostramos es que cuando observamos las exacerbaciones de la artritis en cada uno de nuestros pacientes, en alrededor del 40 % de las exacerbaciones de la artritis había una nueva articulación afectada que anteriormente no estaba inflamada.

Y que esta era una tendencia constante años y décadas después del diagnóstico. A la derecha se muestra una línea representativa de cada uno, coloreada como un paciente diferente con un tipo diferente de artritis. Así que en los diferentes tipos de artritis, a medida que cada paciente se reagudiza con el tiempo, años después del diagnóstico, empiezan a tener cada vez más articulaciones que han tenido artritis, que se han inflamado.

Esto se resume en nuestra hipótesis de acumulación articular, en la que la cronicidad de la artritis implica 2 procesos distintos. Uno es este impulsor sistémico persistente, es decir, este impulso autoinmunitario sistémico que permanece durante años y permite que la enfermedad se propague a nuevas articulaciones. Y el segundo es que hay pasos irreversibles locales que dan lugar a la memoria específica de las articulaciones que mencioné anteriormente en las que estas articulaciones que han tenido inflamación nunca vuelven a ser las mismas, y también son más propensas a la inflamación en el futuro. En este diagrama, en el eje X está el tiempo, y en el eje Y está el recuento de articulaciones. Así que la línea azul corresponde a cada brote,

pueden ver que hay una cierta cantidad de articulaciones que se inflaman, pero este número aumenta cada vez.

Y la línea roja es el recuento de articulaciones, por lo que el número de articulaciones que han tenido artritis ahora no es exactamente el mismo que el de articulaciones normales.

En vista de esto, nos gustaría replantear la idea de este periodo de oportunidad y proponer que el periodo de oportunidad podría ser móvil. Y lo que eso significa es que creemos que si se interviene para evitar la acumulación de nuevas articulaciones afectadas, evitando así los pasos irreversibles que hacen que las articulaciones individuales sean más propensas a sufrir brotes, podemos cambiar la trayectoria posterior de la enfermedad.

Terapéuticamente, lo que eso significa es, de nuevo, que el control rápido de la enfermedad es mejor, ¿verdad? De esa manera se limita el número de articulaciones que se han visto afectadas. Y también, algo a tener en cuenta es que los brotes de la enfermedad no son algo gratuito. Así que debemos ser conscientes de cómo tratamos a nuestros pacientes y asegurarnos de que no se produzcan brotes de la enfermedad. Porque con cada exacerbación de la enfermedad, corremos el riesgo de que se afecten nuevas articulaciones y sabemos que estas articulaciones también mantienen un mayor riesgo de exacerbación en el futuro. Lo que también encontramos en nuestro estudio CAPRI es que cuando las exacerbaciones ocurren en personas sin medicación son particularmente riesgosas, de modo que el 54 % de las exacerbaciones de la artritis que se produjeron en pacientes que no estaban tomando ningún medicamento, tuvieron afectación de nuevas articulaciones en comparación con el 30-36 % de las exacerbaciones de la artritis en pacientes que estaban tomando alguna forma de medicación.

Y Peter, voy a dejarte resumir aquí.

Dr. Nigrovic: Gracias, Maggie. Creo que para nuestras conclusiones y lo que esperamos que le hayamos mostrado aquí es que en la artritis reumatoide, no creemos que haya ninguna evidencia clara de un periodo de oportunidad en la enfermedad sintomática. Puede haber esto, es decir, una literatura compleja, y puede haber algunos cambios en los detalles, pero en términos de cura temprana, no vemos ninguna evidencia de eso.

Sin embargo, el tratamiento temprano sigue siendo preferible porque, para evitar la acumulación de lesiones, y como lo hemos hablado, para evitar la acumulación de nuevas articulaciones con nueva afectación articular. Para la enfermedad de Still, creo que hay datos fehacientes de un periodo de oportunidad biológico. No es concluyente, pero creo que hay excelentes evidencias de beneficio del tratamiento temprano con biofármacos y tanto Maggie como yo, creo, tratamos la enfermedad temprana de forma agresiva según la hipótesis de que probablemente sea el mejor enfoque.

Pero, en general, desde el punto de vista del reumatólogo, nos gustaría replantearnos la cronicidad de la artritis en función de esta nueva idea. La hipótesis de la acumulación de articulaciones afectadas, que es que la acumulación de células de memoria T residentes, así como otros mecanismos, conduce a una memoria específica de las articulaciones. Y eso implica que tenemos una oportunidad, no solo al principio de la enfermedad, sino en cualquier momento cuando la enfermedad tiene potencial para propagarse a nuevas articulaciones, lo que es muy a menudo en el curso de la enfermedad, y esto significa que hay lo que denominaríamos un periodo de oportunidad móvil, que justifica tanto el tratamiento temprano como el tratamiento sostenido, y eso es, creo, la implicación terapéutica de este trabajo.

Dra. Chang: Bien, en este punto, quería iniciar el turno para preguntas y estoy comprobando las preguntas y respuestas para ver si hay alguna pregunta publicada. Bien, una pregunta. ¿En qué cambia esto tu práctica? Peter, ¿te gustaría añadir algo?

Dr. Nigrovic: Claro, lo contestaré. Creo que, en particular en reumatología pediátrica, soy reumatólogo de adultos y pediátrico, que en el mundo de la artritis del adulto, donde vemos a un paciente con AR, realmente no imaginamos que podríamos retirarle del tratamiento. Sabemos que, al menos con la tecnología actual, eso no es posible. En pediatría, creo que los pediatras tienden a ser un poco más optimistas, y ciertamente hay pacientes con artritis juvenil que pueden, de alguna manera, dejar el tratamiento a largo plazo. Por lo tanto, la tendencia en reumatología pediátrica es intentar reducir gradualmente el tratamiento y ver qué sucede.

Y creo que lo que implican nuestros datos es que, en realidad, hay un riesgo ahí. Y eso no significa que nunca haya reducido gradualmente el tratamiento de los pacientes, pero cuando hablo de esta cuestión con los pacientes, enfatizo esta idea de que podría ser que se produzcan brotes. Y cuando se produzca un brote, podría ser que estaremos en un lugar que es peor que antes.

Mi tendencia es dejar en tratamiento a los pacientes que tienen factores de riesgo desfavorables para la progresión, por ejemplo, enfermedad poliarticular, sin duda, ¿alguien que haya sufrido una exacerbación después de 5 años desde el inicio de la enfermedad? Sin duda, ¿alguien que es seropositivo es positivo para el factor reumatoide (FR) o positivo para CCP? No lo sé. Maggie, ¿cómo afecta esto a tu tratamiento?

Dra. Chang: Creo que es lo mismo. Creo que también es el caso de los niños cuando consideramos el tratamiento. Estamos hablando de toda una vida de tratamiento. Así que me gusta conservar un poco de esperanza allí en términos de darles una oportunidad de medicamentos exitosos.

Pero, una vez que presentan exacerbación, este es el debate, ¿verdad? Que los brotes de la enfermedad no son algo gratuito y podemos acumular más articulaciones afectadas y que esto tiene implicaciones más largas en el futuro. Así que soy mucho más proactiva con el tratamiento temprano, como mencionaste, y también tiendo a mantenerlos durante más tiempo y en conversación con las familias. Bien. Hay otra pregunta, en realidad hay bastantes preguntas. Alguien pregunta, ¿existe también un periodo de oportunidad para la artritis psoriásica?

Dr. Nigrovic: No hemos estudiado esa enfermedad específicamente, pero parece el patrón, así que se están preparando para pensar que lo haría, y si no lo haría. Entonces, creo que la evidencia de un papel de los linfocitos T en la artritis psoriásica sigue siendo bastante importante. Así que, en la artritis reumatoide, existe el desafío de que también hay inmunocomplejos, que podrían inducir la artritis de una manera que realmente no debería depender de los TRM. Pero en la artritis psoriásica, realmente no parece haber un papel de los inmunocomplejos. No los ves en las articulaciones. No los ves en la sangre. No se ve fijación del complemento. Así que probablemente eso sea al menos parte del proceso mediado por linfocitos T. Así pues, mi sospecha era que aún existía. ¿Qué opinas, Maggie?

Dra. Chang: Ah, estoy de acuerdo. especialmente sabemos que los TRM son un factor importante tanto en la artritis psoriásica como en la psoriasis. Y de nuevo, la misma idea de que, una vez que se establece inflamación en un lugar, se desarrolla memoria específica de la articulación, y eso tiene implicaciones en el futuro. Hubo una pregunta entre las preguntas y

respuestas sobre las implicaciones patógenas de dicha memoria específica de las articulaciones, a la que creo que hemos estado aludiendo en varias ocasiones y es que los factores impulsores de la enfermedad no son algo gratuito, y que cuando se establece la memoria específica de las articulaciones, estas articulaciones son más propensas a la inflamación en el futuro, y por lo tanto tenemos que ser conscientes de eso, y de cómo reducimos gradualmente el tratamiento, y cómo tratamos, y cómo permitimos la implicación de los factores mencionados.

Dr. Nigrovic: Así que veo que, basándonos en esto, realmente no deberíamos interrumpir el tratamiento incluso cuando logramos la remisión durante un periodo prolongado. Creo que eso es un debate en cada caso. Sabemos que algunos pacientes, especialmente los pacientes con inicio temprano de la artritis, si son oligoarticulares, es decir, menos de cinco articulaciones, algunos de ellos realmente tienen remisión a largo plazo, sin fármacos. No tenemos una forma de identificar a esos pacientes en este momento.

Sabemos que los pacientes que tienen uveítis, los pacientes que tienen enfermedad poliarticular y cualquier persona seropositiva tienden a ser crónicos, así que intento no reducir el tratamiento e intento enfocarlo de forma positiva. Mi objetivo es mantener la salud de las articulaciones y la función del niño hasta que tengamos más conocimiento y formas de detener la enfermedad articular de manera permanente, lo que creo que sucederá en algún momento. Solo que aún no podemos hacerlo. Así que nuestro objetivo. Como reumatólogo en este momento, creo que es preservar la salud del paciente hasta que sepamos más y podamos hacerlo mejor que ahora.

Dra. Chang: Creo que tu respuesta, Peter, también condujo a una pregunta en las preguntas y respuestas en el sentido de si hay una forma de dirigirse a los TRM.

Dr. Nigrovic: Sí, sé que esto es algo en lo que has estado pensando, Megan. Dejaré que la contestes.

Dra. Chang: Sí, exactamente. Eso es algo en lo que hemos estado pensando. En nuestro laboratorio, a partir de ahora, no existe un tratamiento específico dirigido para los TRM, pero ese es el objetivo y ese es el sueño. Pero si podemos afectar a la memoria específica de las articulaciones dando marcha atrás al reloj, si los TRM son lo que establece las memorias específicas de las articulaciones y podemos dirigirnos a ellos, ¿podemos entonces contrarrestarlo? y eso es en lo que mi laboratorio y otros están trabajando actualmente, para ver si la memoria específica de las articulaciones es algo que podemos alterar o revertir.

Dr. Nigrovic: Una pregunta interesante es cómo, parte del problema es que no entendemos cómo se desarrollan esos linfocitos. Entonces, ¿cuáles son los desencadenantes en las articulaciones que llevan a los linfocitos T a asentarse, a echar raíces?

¿Y cuáles son esas raíces? Sabemos que los TRM expresan ciertas moléculas de adhesión y, que los llevan a anclarse en los tejidos y también perder receptores. Para ello, habría que inducirlos a que se retiraran. Y así, si hay formas de cortar el anclaje o aumentar la señal para que se vayan o eliminarlos de alguna otra manera, por ejemplo, sus diferencias metabólicas con respecto a otros linfocitos T. Creo que esas son posibilidades interesantes para el tratamiento en el futuro.

Dra. Chang: Hay una pregunta en las preguntas y respuestas: ¿hay evidencia de desencadenantes infecciosos o que contribuyan en la patogenia de la AR, la enfermedad de Still y otras enfermedades reumáticas?

Dr. Nigrovic: Sí, esta es una gran pregunta. Es una perpetua pregunta para nosotros. Creo que estas enfermedades parecen presentarse de repente muy a menudo. Los pacientes están bien una semana y la semana siguiente, no están bien. Tienen esta enfermedad. Sabemos que en la AR, ese proceso es mucho más crónico, pero en la enfermedad de Still, realmente parece ser que la enfermedad comienza de un día a otro.

Cuando eso sucede, nos gusta atribuir la causa a efectos medioambientales, incluidos virus u otras infecciones, y sabemos que en algunas enfermedades hay datos muy sólidos de que esto es verdad y, en particular en la esclerosis múltiple y el virus de Epstein-Barr (VEB), el VEB es un desencadenante de la EM. Creo que hay datos muy convincentes de eso, y creo que hay datos algo convincentes, al menos en el lupus, también para el VEB.

Así que en el caso de la artritis, se han buscado virus específicos y no se han encontrado, pero creo que el VEB también se menciona a veces en ese contexto. Uno de los pensamientos que Maggie y yo teníamos originalmente, junto con el Dr. Robert Fuhlbrigge, que es nuestro colaborador constante en esta búsqueda para comprender los TRM y las articulaciones, era si los TRM podían ser activados, podrían ser desencadenados por virus. Una vez que los TRM están asentados en sus articulaciones, tal vez virus, los agudizan utilizando receptores de tipo Toll u otros mecanismos, así que en experimentos preliminares no vimos que eso sucediera, pero realmente no lo hemos probado con virus. Creo que es una idea muy interesante. Maggie, ¿qué piensas sobre las cuestiones infecciosas?

Dra. Chang: Sí, creo que lo mismo. Y luego, en cuanto a tu opinión sobre el VEB y la artritis, en ese aspecto creo que durante décadas, se ha estado intentando encontrar cuál es ese antígeno en las articulaciones que causa autoinmunidad. Y aún no hemos podido encontrarlo. Porque a veces cuando la gente ha descubierto que hay un grupo enriquecido de linfocitos T que reconocen un antígeno determinado, no es cierto en otros estudios, pero en un estudio que se hizo hace décadas se encontró un enriquecimiento en los linfocitos T que reconoce también el VEB en sus articulaciones.

Y, de nuevo, ese no es el mismo antígeno que se encuentra en todas las personas, por lo que podría haber diferentes desencadenantes aquí. Otra cosa que sabemos, y que en términos de cómo entendemos los linfocitos T y la memoria de los linfocitos T, es que existe este concepto de propagación de antígenos. Y la idea de que, sea cual sea el antígeno inicial que causó autoinmunidad en esa articulación, o que causó inflamación en esa articulación, desarrolla la especificidad del antígeno de los linfocitos T.

Cada vez que hay una exacerbación o cuando hay una inflamación en curso, hay este reclutamiento constante de otros linfocitos allí, y esos linfocitos que se reclutan no tienen que ser los mismos linfocitos T con ese mismo receptor de linfocitos T. Así que si esto ocurre lo suficiente, o la inflamación continúa durante el tiempo suficiente, entonces se tiene una mezcla de diferentes linfocitos T de memoria que reconocen una mezcla de diferentes antígenos.

Y creo que eso es parte de lo que ha sido tan difícil para quienes estudian la enfermedad con el fin de averiguar a qué se debe eso, porque para el momento en que miramos, o como Peter mencionó para la AR, para el momento en que la persona se vuelve sintomática, la enfermedad probablemente ha estado evolucionando durante un tiempo. Por lo tanto, probablemente ya no sea una sola cosa que veamos.

Aquí hay otra pregunta que dice, además de los sueros, ¿qué otros mecanismos hay? Esto es algo que abordé un poco durante mi parte de la charla, que el otro tipo de factores

desencadenantes iniciales en cuanto a la memoria específica de las articulaciones, uno son los fibroblastos sinoviales, y sabemos que hay cambios que ocurren en los fibroblastos sinoviales en la articulación, que llamamos, sensibilización, y, por tanto, se modifican para volverse más proinflamatorios, se modifican para ser más sensibles a los desencadenantes inflamatorios en el futuro, y esas células tienen algún cambio inherente en ellas.

El otro tipo de células inmunitarias que pensamos que residen característicamente en esa articulación son los macrófagos del tejido sinovial, ¿verdad? Y, sobre esa cuestión, hubo estudios que mostraron que con la artritis y con la inflamación, el medio, y de nuevo, los tipos de macrófagos de tejido sinovial que están presentes en una articulación artrítica frente a una articulación no artrítica, por ejemplo, son diferentes.

Y eso también cambia con la inflamación. Estos son los candidatos principales en cuanto a los diferentes factores que creemos que contribuyen a la memoria específica de las articulaciones en este momento.

Dr. Nigrovic: Maravilloso, Maggie. Muchas gracias. Fue un placer este debate contigo.

Dra. Chang: Muchas gracias, Peter. Y gracias a nuestro público por acompañarnos hoy.

Esta transcripción no ha sido editada y corregida.

Exención de responsabilidad

Este documento es para fines educativos únicamente. No se otorgarán créditos de Educación Médica Continuada (CME) por leer el contenido del presente documento. Para participar en esta actividad, visite www.medscape.org/viewarticle/1000210

Para preguntas relacionadas con el contenido de la presente actividad, comuníquese con el proveedor de esta actividad educativa a CME@webmd.net.

Para obtener asistencia técnica, comuníquese con CME@medscape.net

La actividad educativa presentada anteriormente puede involucrar situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que aparecen en estas situaciones son ficticios y no se pretende ni debe inferirse ninguna asociación con ningún paciente real.

El material presentado aquí no necesariamente refleja los puntos de vista de WebMD Global, LLC ni de las compañías que apoyan programas educativos en medscape.org. Estos materiales pueden analizar productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en Europa y usos no aprobados de productos aprobados. Se debe consultar a un profesional sanitario calificado antes de utilizar cualquier producto terapéutico analizado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de brindar tratamiento a pacientes o emplear cualquier medicamento descrito en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2024 WebMD Global, LLC