

Estudio de 62 factores solubles circulantes en pacientes con Artritis Reumatoide de Inicio Naïve a Metotrexato: Predicción de la falta de respuesta a los 6 meses de tratamiento en pacientes fumadores y no fumadores.

Cristina Bohórquez¹, Jorge Monserrat^{2,4}, Ana Perez³, Ana Maria Gómez², Fernando Albarrán³, Elena Rabadán³, Raquel Sánchez², Atusa Movasat³, Lucia Ruiz³, Paula Pretel³, Adrián Abbasi³, Miguel Ángel Ortega², Melchor Alvarez-Mon^{2,3,4} 1-Hospital Universitario La Paz, Madrid, 2-Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, 3-Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, 4-IRYCIS

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es un trastorno autoinmune crónico en la que se liberan grandes cantidades de citoquinas inflamatorias, quimioquinas y receptores solubles, directamente implicados en la fisiopatología de la AR. El metotrexato (MTX) es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD) que se utiliza de primera línea en pacientes con AR.

Objetivos

Estudiar el comportamiento de 62 factores solubles circulantes en pacientes con AR recién diagnosticados, naïve a DMARD, tratados con MTX durante los seis primeros meses de seguimiento, en función de su respuesta al MTX y de la presencia/ausencia de tabaquismo.

Factores solubles, Citoquinas y Receptores estudiados

Citoquinas predominantemente innatas, adaptativas, factores de crecimiento, quimioquinas y factores reparadores y de crecimiento	sCD40L, EGF, Eotaxin, FGF-2, FLT-3L, Fractalkine, G-CSF, GM-CSF, GRO α , IFN α 2, IFN γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p40), IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17E/IL-25, IL-17F, IL18, IL-22, IL-27, IP-10, MCP-1, MCP-3, M-CSF, MDC, MIG, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-AA, PDGF-AB/BB, RANTES, TGF α , TNF α , TNF β , VEGF-A
Receptores solubles anti-inflamatorios	sCD30, sEGFR, sgp130, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-2R α , sIL-4R, sIL6R, sRAGE, sTNFRI, sTNFRII, sVEGFR1, sVEGFR2, sVEGFR3

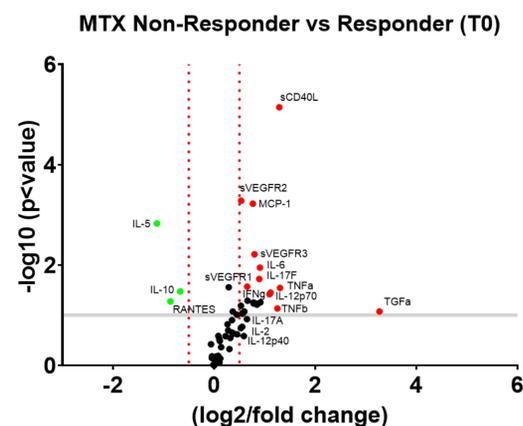
Métodos

- 62 factores solubles se determinaron de forma basal (T0), a los 3 y a los 6 meses (T6) de tratamiento con MTX.
- Se cuantificaron mediante un Ensayo Luminex Milliplex.
- Se realizó un análisis de componentes principales (ACP) no supervisado para identificar diferentes grupos de pacientes.

Variables	Controles (n=42) (media \pm SD)	Respondedor (N=36) (media \pm SD)	No-respondedor (N=42) (media \pm SD)	Respondedor vs no respondedor p-value
Edad (Años)	51 \pm 12,01	57,8 \pm 12	58,8 \pm 12	0,92
Sexo (Mujeres%)	72,1%	46%	85%	0,03
Tiempo evolución (meses)		5,3 \pm 3	4,9 \pm 3,7	0,78
Erosiones T0		1	2	n.s
VSG		40	40,6	
PCR (mg/dl)		14,8 \pm 6,1	15,9 \pm 5,2	0,87
HAQ		0,77 \pm 0,7	0,79 \pm 0,7	0,86
DAS28		4 \pm 1,4	3,9 \pm 1,4	0,71
FR%		88,5%	90%	0,86
Anti-CCP %		79%	83%	0,96
Fumadores %	0	16,7%	35,7%	0,04
HTA %		33%	35,6%	n.s
DM %		13,3%	21,4%	n.s
DL %		20%	35,7%	n.s

Resultados

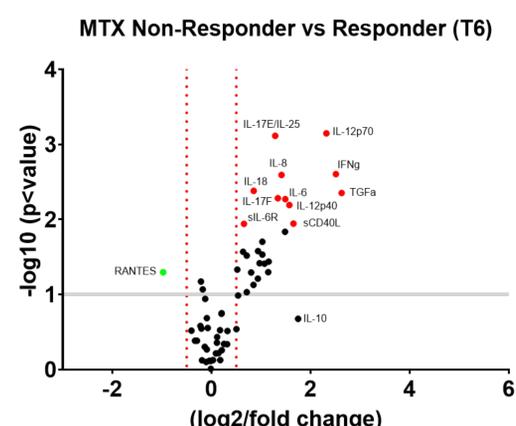
Análisis de la respuesta a MTX T0



No respondedores:

- Elevados IL6, IL12p70, sCD40L, TGF α , MCP1, IFN γ , IL17A, IL17F
- Disminuidos IL5, IL10 y RANTES

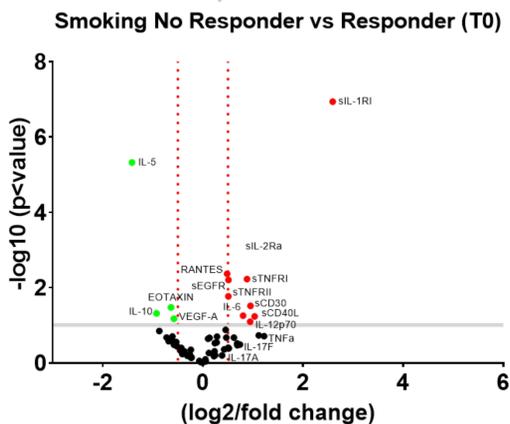
Análisis de la respuesta a MTX T6



No respondedores:

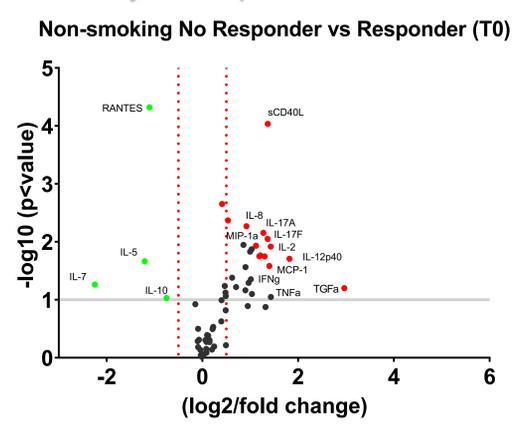
- Elevados: IL18, IL-6R, CD40L, TGFA, IL8, IL17F
- Disminuido RANTES

Análisis de Pacientes fumadores y su respuesta a MTX



- No respondedores:** elevados CD40L, TNF-RI, TNF-RII, sCD30, EGF-R
Respondedores: elevados IL-5, IL-10

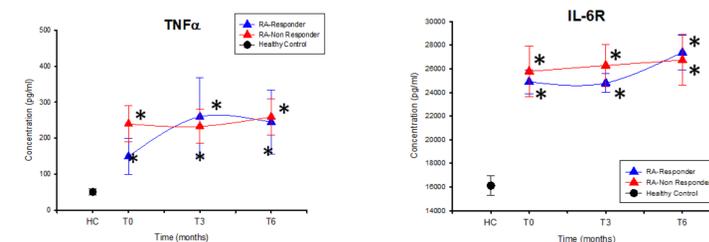
Análisis de Pacientes no fumadores y su respuesta a MTX



Respondedores:

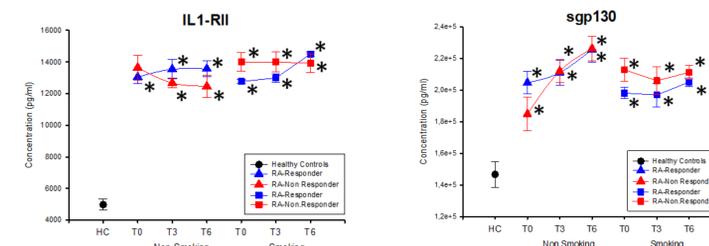
- aumentados RANTES, IL-7
- disminuidos sCD40L, IL-8, MCP-1, IP1a, IL-2, IFN γ , IL-17A, IL-17F

Factores solubles elevados en pacientes fumadores (Respondedores o No Respondedores)



IL-1 β , IL6R, IFN α 2, TNF α , TNF β , IL-13, Eotaxine, MCP3, IFN γ , IL-4, IL-9, IL-17A, IL-17E/IL-25, FGF-2.

Factores solubles elevados independientemente de la respuesta y del tabaco



sIL-1RII, sgp130, TGF α , RAGE, MIG, MIP-1 α , MIP-1 β , GRO α , Fractalkine, G-CSF, IL-2, IL2RA, EGF, EGF-R, VEGF, VEGF-R1, VEGF-R2, VEGF-R3

Conclusiones

- Los factores solubles son capaces de determinar si el paciente responderá o no al MTX y si éste permanece inflamado a los 6 meses de tratamiento.
- Se han identificado los factores solubles implicados en la falta de respuesta al tratamiento con MTX en pacientes fumadores y en los no fumadores.
- Existen factores solubles específicamente relacionados con la enfermedad, y otros con el tabaquismo.
- El estudio individualizado de los factores solubles alterados en pacientes con AR podría ayudar a realizar un tratamiento de mayor precisión.