

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

Cristina Boh  rquez¹, Jorge Monserrat^{2,4}, Ana Perez³, Ana Maria G  mez², Fernando Albarr  n³, Elena Rabad  n³, Raquel S  nchez², Atusa Movasat³, Lucia Ruiz³, Paula Pretel³, Adrián Abbasi³, Miguel   ngel 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, na  ive 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, quimiocinas y factores reparadores y de crecimiento	sCD40L, EGF, Eotaxin, FGF-2, FLT-3L,Fractalkine, G-CSF, GM-CSF, GRO��, IFN��2, IFN��, IL-1��, IL-1��, IL-1��A, 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��, MIP-1��, PDGF-AA, PDGF-AB/BB,RANTES,TGF��,TNF��, TNF��, VEGF-A
Receptores solubles anti-inflamatorios	sCD30,sEGFR,sgp130,sIL-1RI,sIL-1RII,sIL-2R��,sIL-4R, sIL6R,sRAGE,sTNFR1,sTNFRII,sVEGFR1,sVEGFR2,sVEGFR3

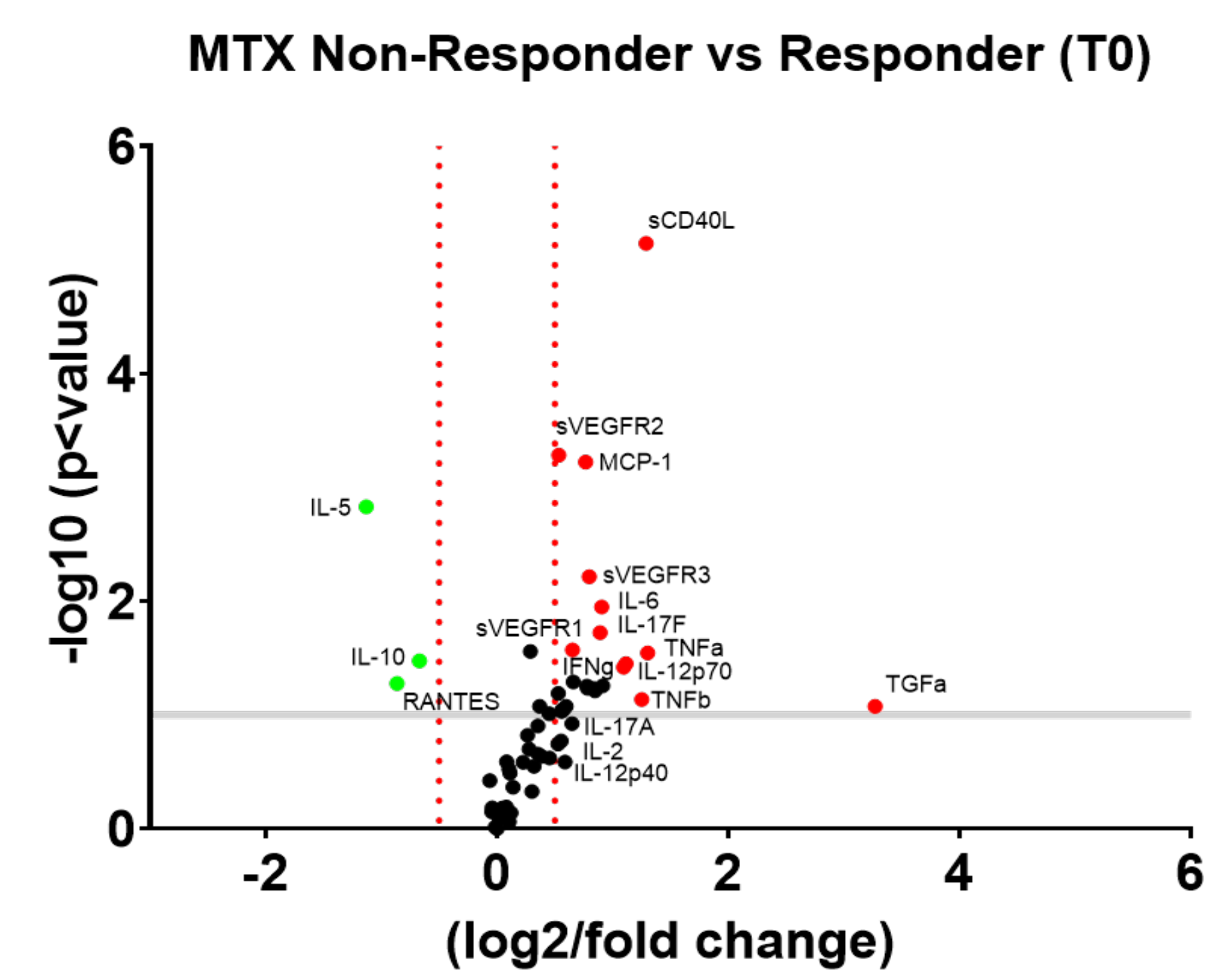
Métodos

- 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 �� SD)	Respondedor (N=36) (media �� SD)	No-respondedor (N=42) (media �� SD)	Respondedor rvs no respondedor p-value
Edad (Años)	51 �� 12,01	57,8 �� 12	58,8 �� 12	0,92
Sexo (Mujeres%)	72,1%	46%	85%	0,03
Tiempo evolución (meses)		5,3 �� 3	4,9 �� 3,7	0,78
Erosiones T0		1	2	n.s
VSG		40	40,6	
PCR (mg/dl)		14,8 �� 6,1	15,9 �� 5,2	0,87
HAQ		0,77 �� 0,7	0,79 �� 0,7	0,86
DAS28		4 �� 1,4	3,9 �� 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

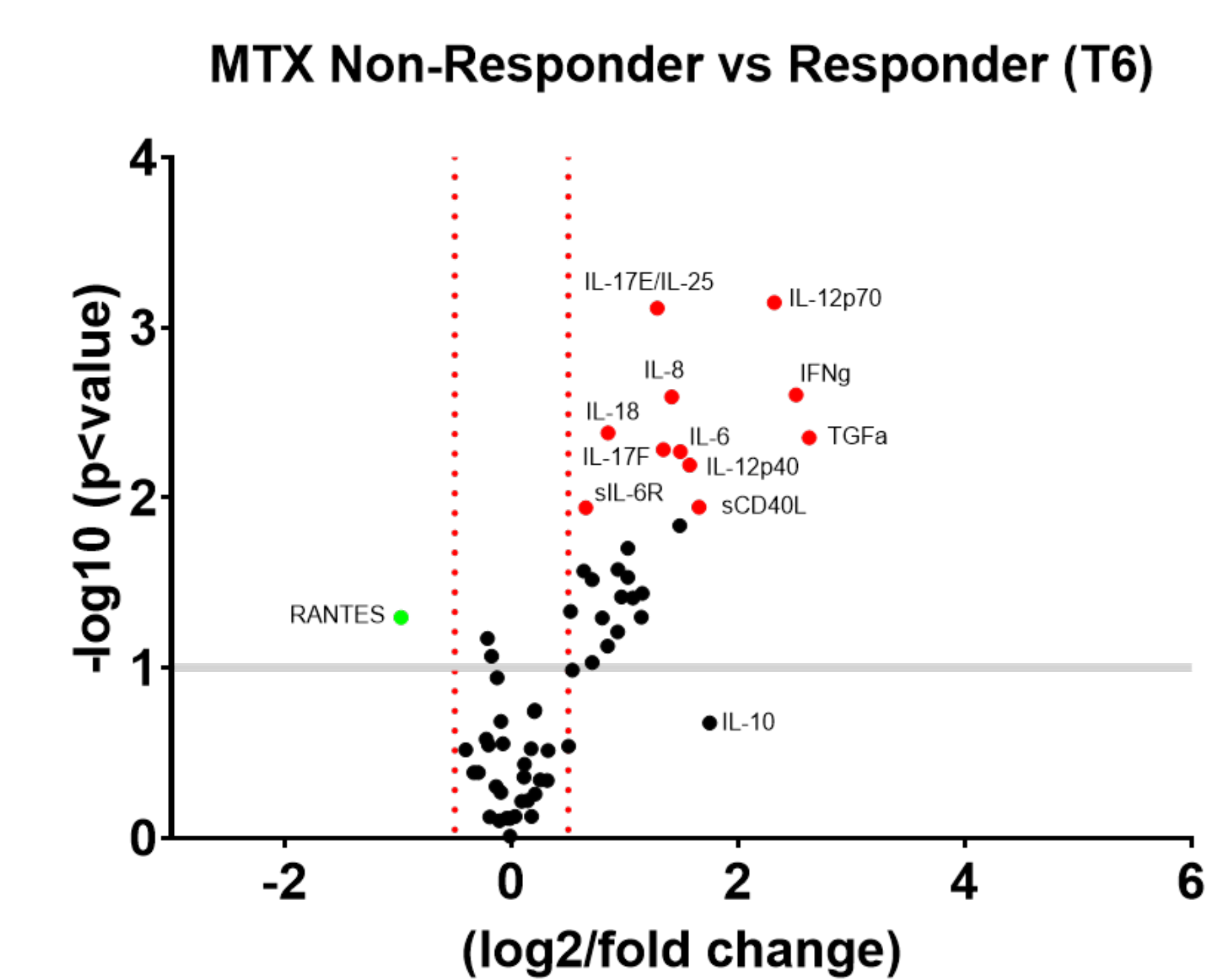
Resultados

Análisis de la respuesta a MTX T0



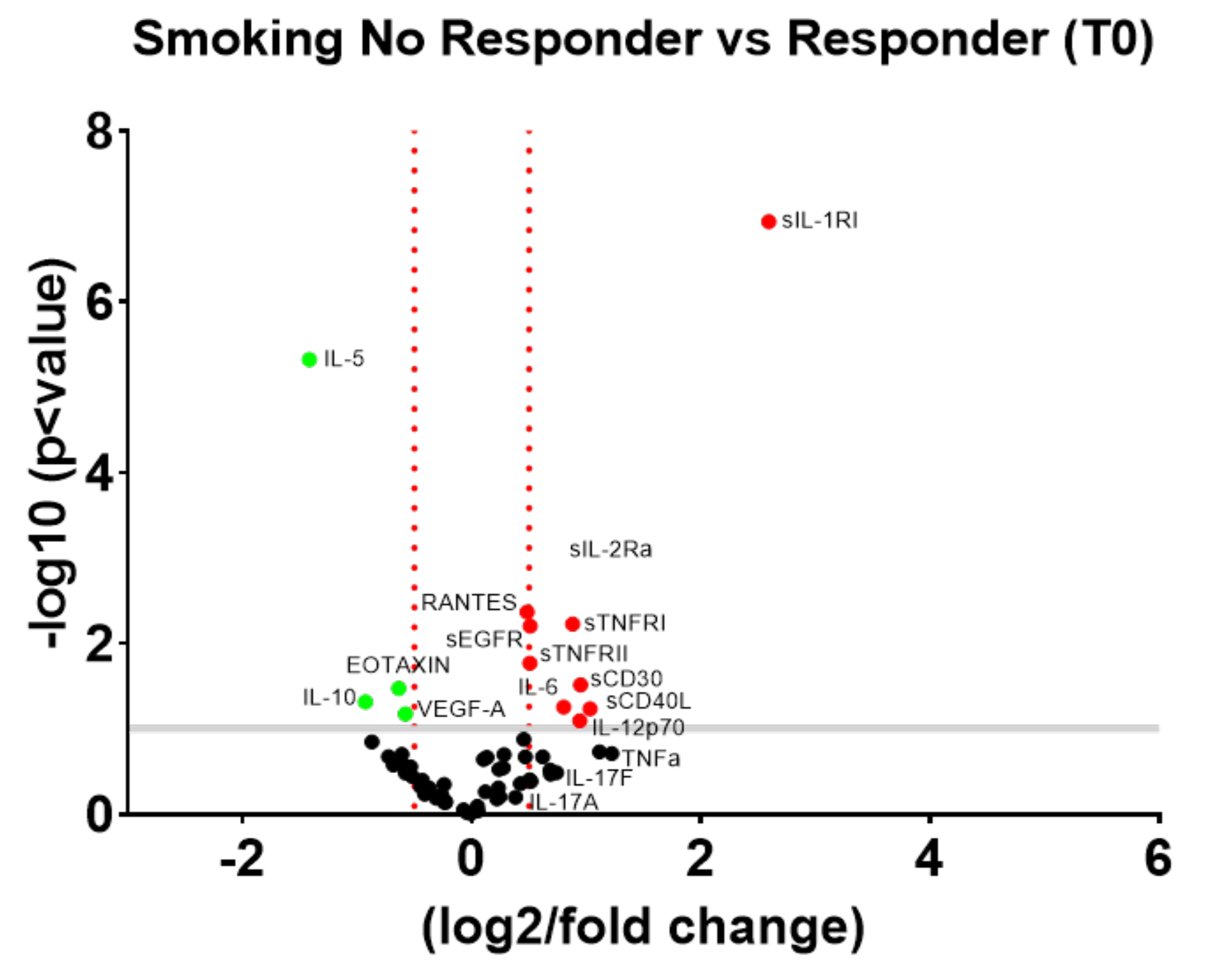
- No respondedores:**
- Elevados IL6, IL12p70, sCD40L, TGF  , MCP1, IFN  , IL17A, IL17F
 - Disminuidos IL5, IL10 y RANTES

Análisis de la respuesta a MTX T6



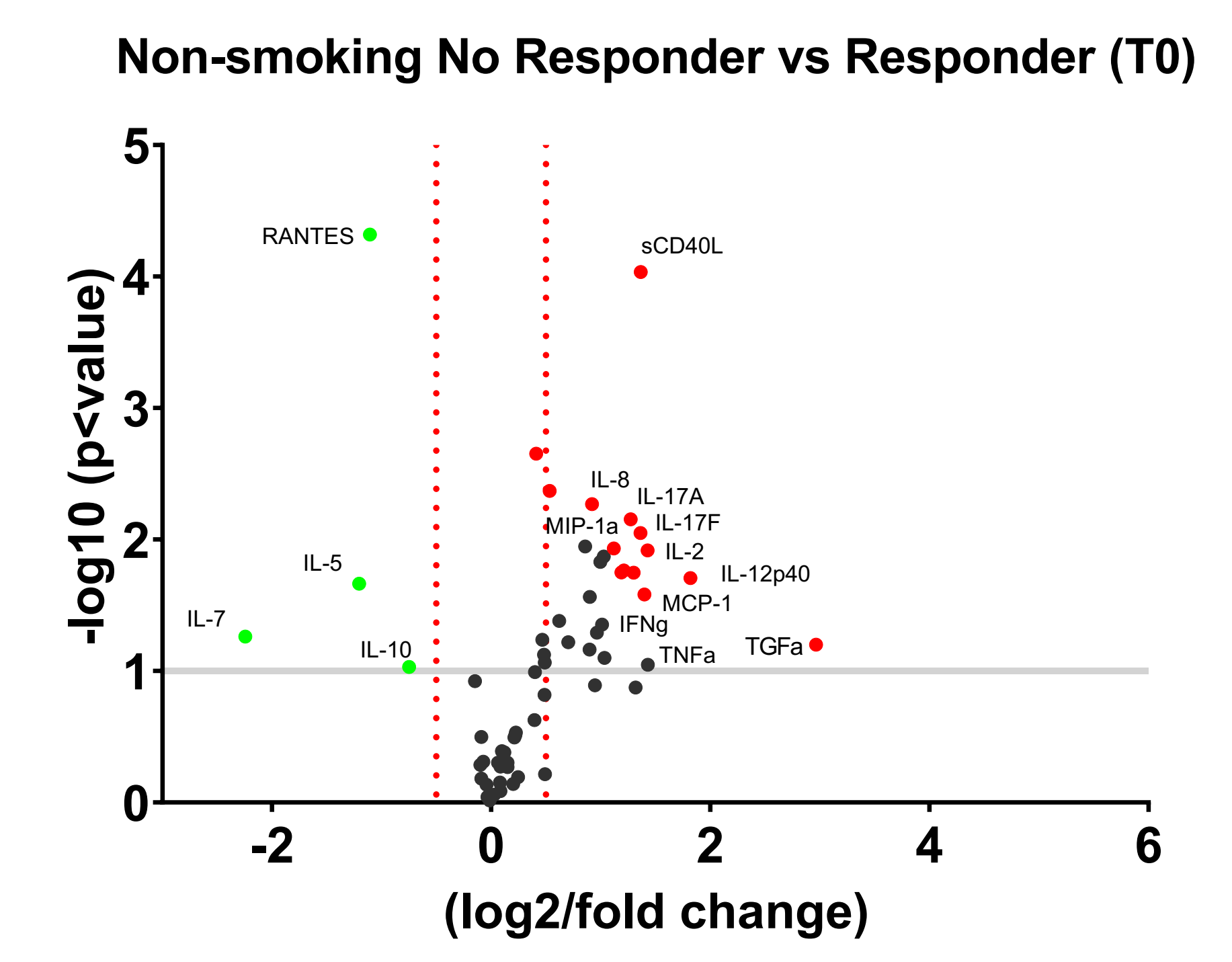
- No respondedores:**
- Elevados: IL18, IL-6R, CD40L, TGFA, IL8, IL17F
 - Disminuido RANTES

Análisis de Pacientes fumadores y su respuesta a MTX



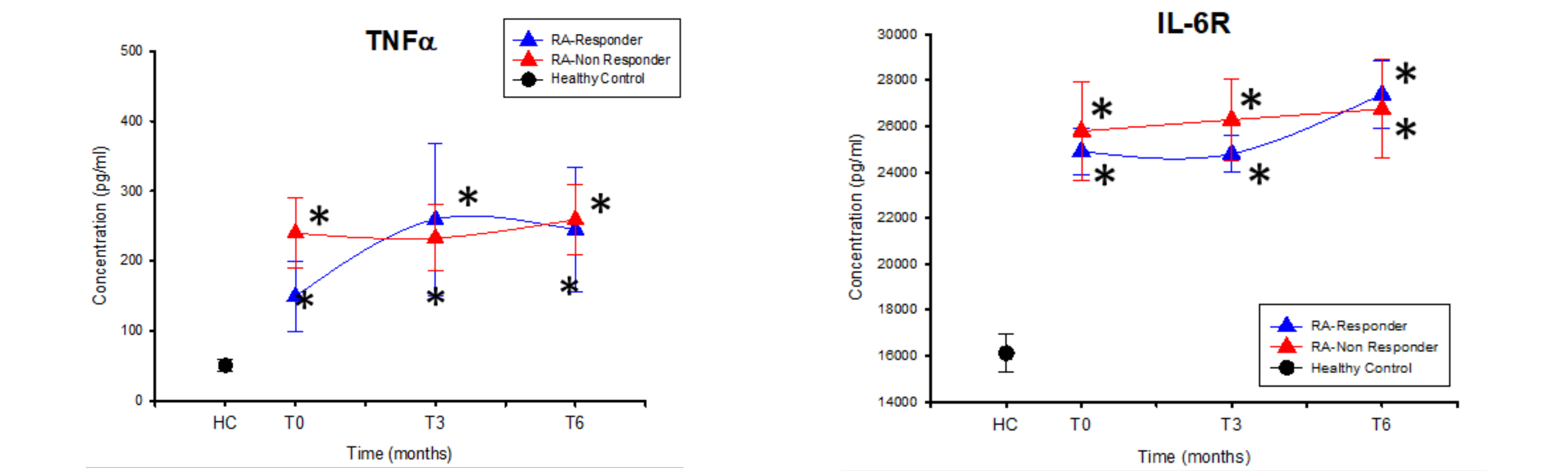
- No respondedores:** elevados CD40L, TNF-R1, TNF-R2, sCD30, EGF-R
- Respondedores:** elevados IL-5, IL-10

Análisis de Pacientes no fumadores y su respuesta a MTX



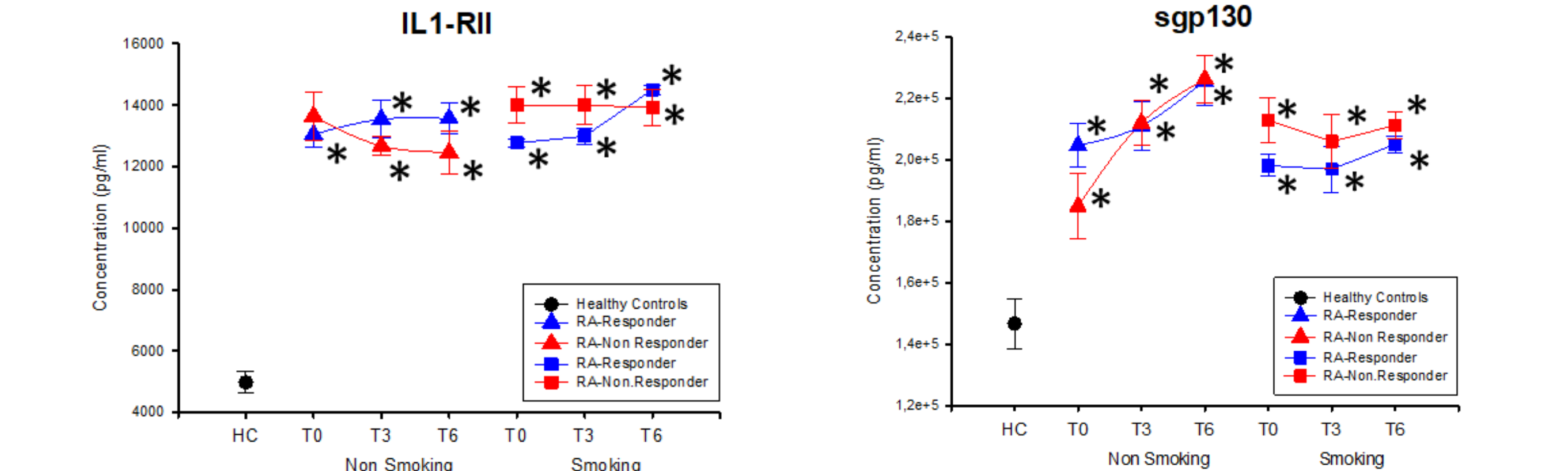
- Respondedores:**
- aumentados RANTES, IL-7
 - disminuidos sCD40L,IL-8,MCP-1,IP1a, IL-2, IFN  , IL-17A, IL-17F

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



IL-1  , IL6R, IFN  2, TNF  , TNF  , IL-13, Eotaxine, MCP3, IFN  , 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  , RAGE, MIG, MIP-1  , MIP-1  , GRO  , 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 responder   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.