

Perfiles Inflamatorios Relacionados con el Sexo y la Edad en la Artritis Reumatoide: Impacto en la Actividad de la Enfermedad y la Respuesta al Tratamiento

Chary Lopez-Pedrer¹, Alba Garcia Alonso¹, Tomas Cerdó¹, Ismael Sánchez Pareja¹, Sagrario Corrales Díaz-Flores¹, Elena M^a Moreno-Caño¹, Laura Muñoz-Barrera¹, Rafaela Ortega Castro¹, Jerusalem Calvo¹, Concepción Aranda-Valera¹, Maria A Aguirre², Pedro SeguíAzpilcueta², Christian Merlo¹, M. Carmen Ábalos-Aguilera¹, Nuria Barbarroja Puerto³, Alejandro Escudero Contreras¹, Carlos Perez-Sanchez⁴

¹IMIBIC/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba, Reumatología, Córdoba, España. ²IMIBIC/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba, Radiología, Córdoba, España. ³IMIBIC/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba, Ciencias Médicas y Quirúrgicas, Córdoba, España. ⁴IMIBIC/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba, Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Córdoba, España.

Introducción y Objetivo

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y crónica que afecta predominantemente a mujeres, especialmente a mayores de 55 años, lo que sugiere una influencia hormonal en la patogenia de la enfermedad. Comprender la interacción entre el sexo y la edad en los perfiles inflamatorios de la AR es crucial para desarrollar tratamientos personalizados.

El **Objetivo principal** de este estudio ha sido identificar y caracterizar distintos perfiles inflamatorios en pacientes AR según sexo y edad y correlacionar estos perfiles con la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Métodos

1. Perfil clínico-analítico de los pacientes y donantes sanosincluidos en el estudio

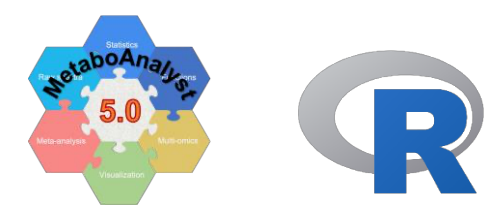
Parámetros Clínicos	Pacientes AR (n=184)	Donantes sanos (n=38)	P
Hombre/mujer (n/n)	47/184, 137/184	14/38, 24/38	0, 155
Edad, años (media ± DS)	53,68 ± 12,71	43,76 ± 12,75	<0,001
Evolución enfermedad (años, media ± DS)	9,43 ± 10,19	-	-
AD (n, media ± DS)	7,11 ± 6,30	-	-
AI (n, media ± DS)	4,89 ± 5,26	-	-
DAS28 (media ± DS)	4,41 ± 1,42	-	-
SDAI (media ± DS)	25,89 ± 14,73	-	-
CDAI (media ± DS)	24,18 ± 13,71	-	-
Afectación Radiológica (n, %)	84/142, 59,20%	-	-
Riesgo cardiovascular			
Tabaquismo (n, %)	53,68 ± 12,71	-	-
Hipertensión (n, %)	9,43 ± 10,19	5/29, 17,24%	0,108
CIMT patológica (n, %)	7,11 ± 6,30	1/32, 3,13%	0,089
Diabetes (n, %)	4,89 ± 5,26	0/30, 0%	0,199
Parámetros de Laboratorio			
PCR mg/ml (media ± DS)	15,04±25,83	1,68 ± 1,90	0,006
VSG mm/h (media ± DS)	22,41±19,14	8,30 ± 7,36	<0,001
FR positivo U/ml (n, %)	106/225, 47,10%	0/38, 0%	<0,001
ACPAs U/ml (n, %)	100/146, 68,50%	1/26, 3,85%	<0,001
Perfil lipídico			
Apo A mg/dL (media ± DS)	152,68±114,69	154,83 ± 29,63	0,954
Apo B mg/dL (media ± DS)	88,55±28,71	83,97 ± 19,34	0,940
Colesterol mg/dL (media ± DS)	195,01±37,71	205,06 ± 35,15	0,129
HDL mg/dL (media ± DS)	60,63±32,22	60,00 ± 18,36	0,968
LDLmg/dL (media ± DS)	115,47±32,22	126,10 ± 30,10	0,172
Triglicéridos mg/dL (media ± DS)	106,32±43,81	90,48 ± 43,05	0,129
IAT (media ± DS)	3,47±0,97	3,67 ± 1,12	0,442
Tratamiento			
Corticosteroides (n, %)	4/162, 2,47%	-	-
Metotrexato (n, %)	10/162, 5,81%	-	-
Leflunomida (n, %)	6/160, 3,75%	-	-
Salazopirina (n, %)	151/156, 96,79%	-	-
Hidroxicloroquina (n, %)	87/157, 55,41%	-	-
Inician biológicos (n, %)	83/165, 50,3%	-	-
Anticoagulantes, n (%)	4/162, 2,47%	-	-
Biológicos, n (%)	10/162, 5,81%	-	-

2. Análisis proteómico: Los perfiles inflamatorios en suero fueron analizados mediante un panel de 92 proteínas, utilizando la tecnología de ensayo de proximidad (PEA, Olink/Cobiomics).

3. Análisis hormonal: En mujeres AR se midieron niveles séricos de estradiol-17b, hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) (quimioluminiscencia).

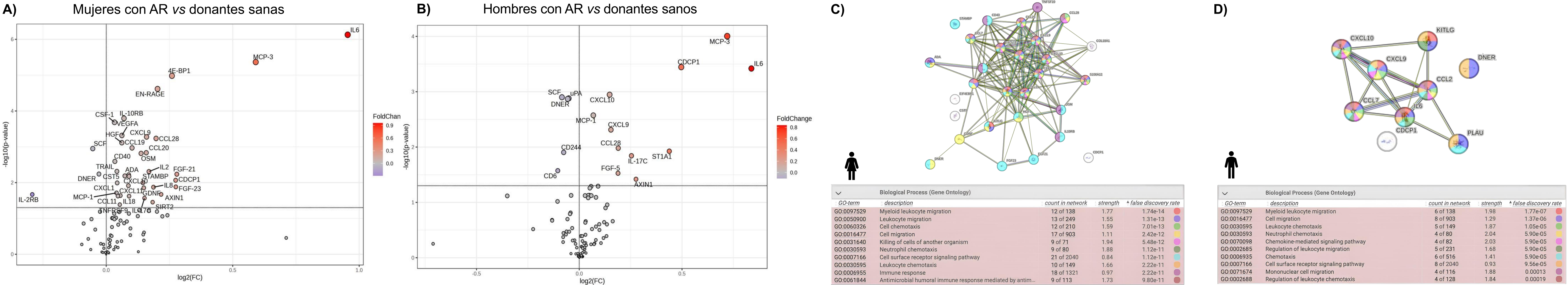
4. Análisis computacional avanzado: Se realizó un análisis de agrupamiento no supervisado para estratificar a los pacientes según características moleculares y clínicas, utilizando el software de aprendizaje automático "Metaboanalyst" y "R".

5. Análisis ontológicos: Los análisis ontológicos y de interrelación entre proteínas se realizaron utilizando el software String.



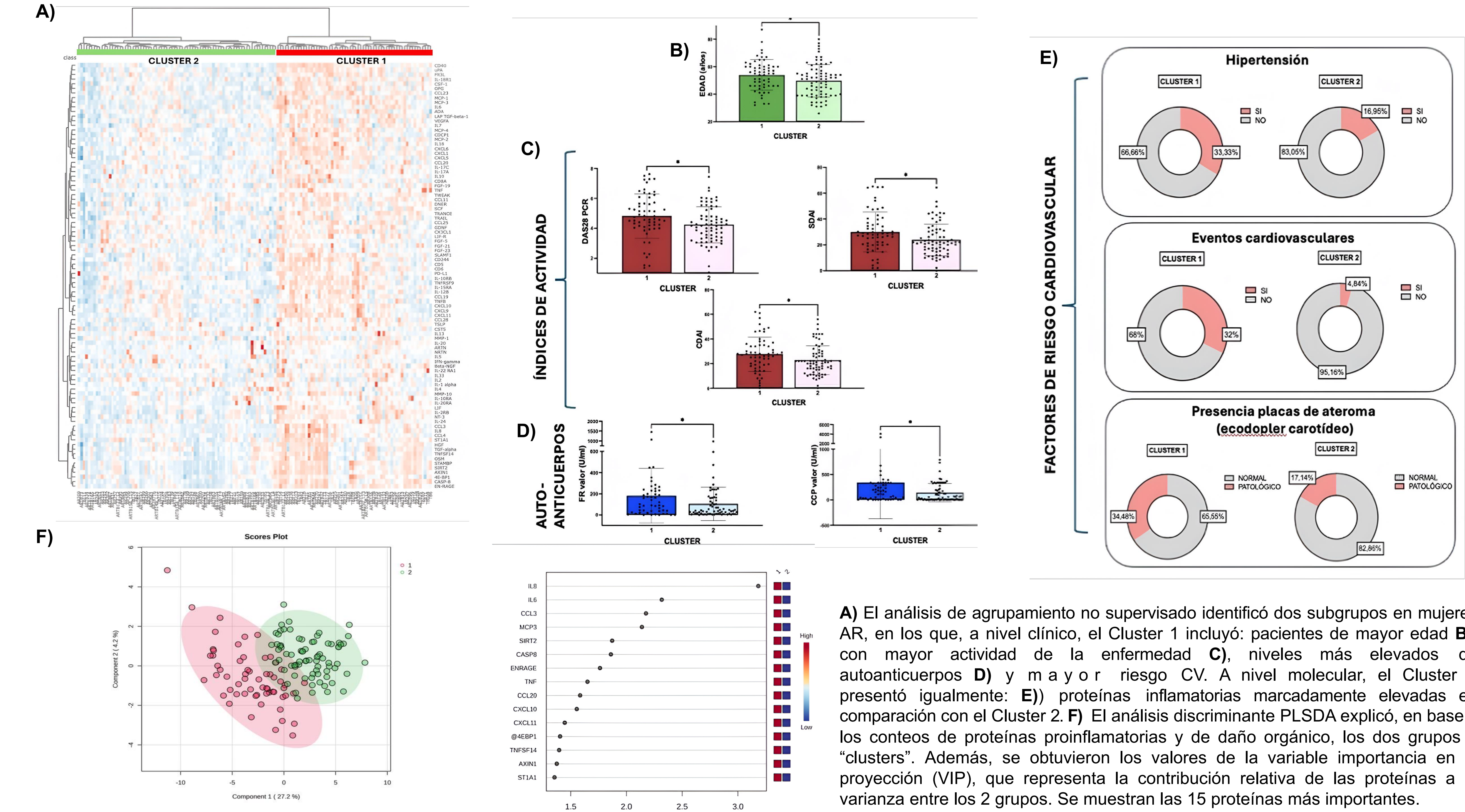
Resultados

1. El perfil proteico inflamatorio circulante de pacientes con AR presenta una mayor alteración en mujeres en comparación con hombres



A) y B)- Volcano plots mostrando las proteínas elevadas o reducidas en su expresión frente a donantes sanos de cada sexo analizado.El análisis del perfil inflamatorio identificó un mayor número de proteínas alteradas en mujeres que en hombres con AR en relación a donantes sanos, incluyendo citoquinas (IL2, IL6, IL10RB), quimioquinas (IL8, MCP3, CCL19, CCL28, CXCL9, CXCL11), factores de crecimiento (FGF21, FGF23, HGF, SCF) y mediadores intracelulares (CD40, DNER, CDCP1, STAMPB)

2. El análisis de clúster no supervisado del perfil inflamatorio en mujeres con AR revela dos subgrupos clínicos distintos



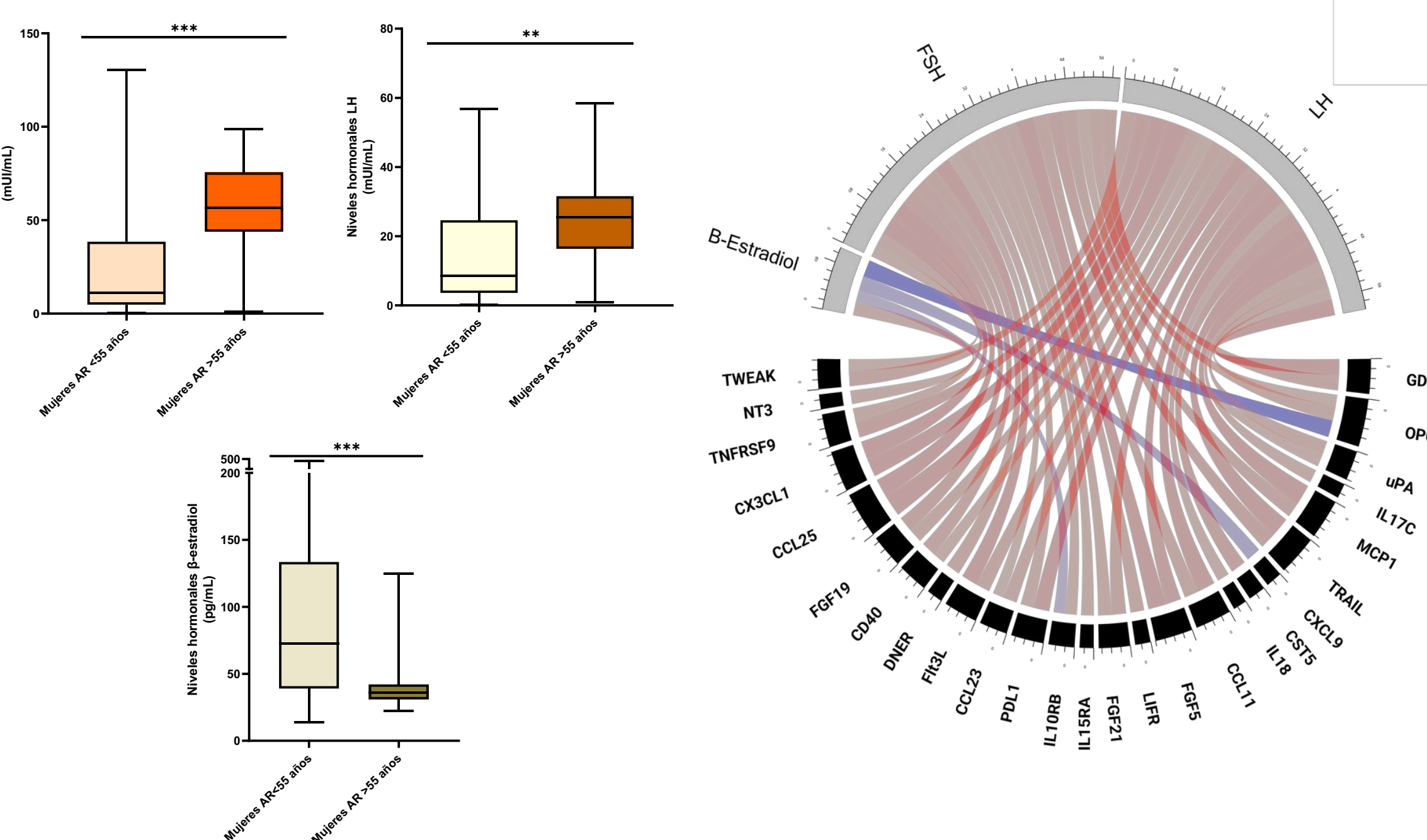
A) El análisis de agrupamiento no supervisado identificó dos subgrupos en mujeres AR, en los que, a nivel clínico, el Cluster 1 incluyó: pacientes de mayor edad **B)**, con mayor actividad de la enfermedad **C)**, niveles más elevados de autoanticuerpos **D)** y m a y o r riesgo CV. A nivel molecular, el Cluster 1 presentó igualmente: **E))** proteínas inflamatorias marcadamente elevadas en comparación con el Cluster 2. **F)** El análisis discriminante PLSDA explicó, en base a los conteos de proteínas proinflamatorias y de daño orgánico, los dos grupos o "clusters". Además, se obtuvieron los valores de la variable importancia en la proyección (VIP), que representa la contribución relativa de las proteínas a la varianza entre los 2 grupos. Se muestran las 15 proteínas más importantes.

Conclusiones

- Las mujeres con AR presentan una carga inflamatoria mayor en comparación con los hombres, lo que podría contribuir a la mayor incidencia y severidad de la enfermedad.
- La reducción de los niveles de estrógenos en mujeres posmenopáusicas podría ser la causa de la mayor inflamación sistémica observada en este grupo.
- Las mujeres AR postmenopáusicas muestran una mejor respuesta a MTX, probablemente debido a una menor interferencia hormonal, una mayor eficacia del fármaco o alteraciones en la farmacocinética. Estudios en curso permitirán esclarecer este mecanismo.

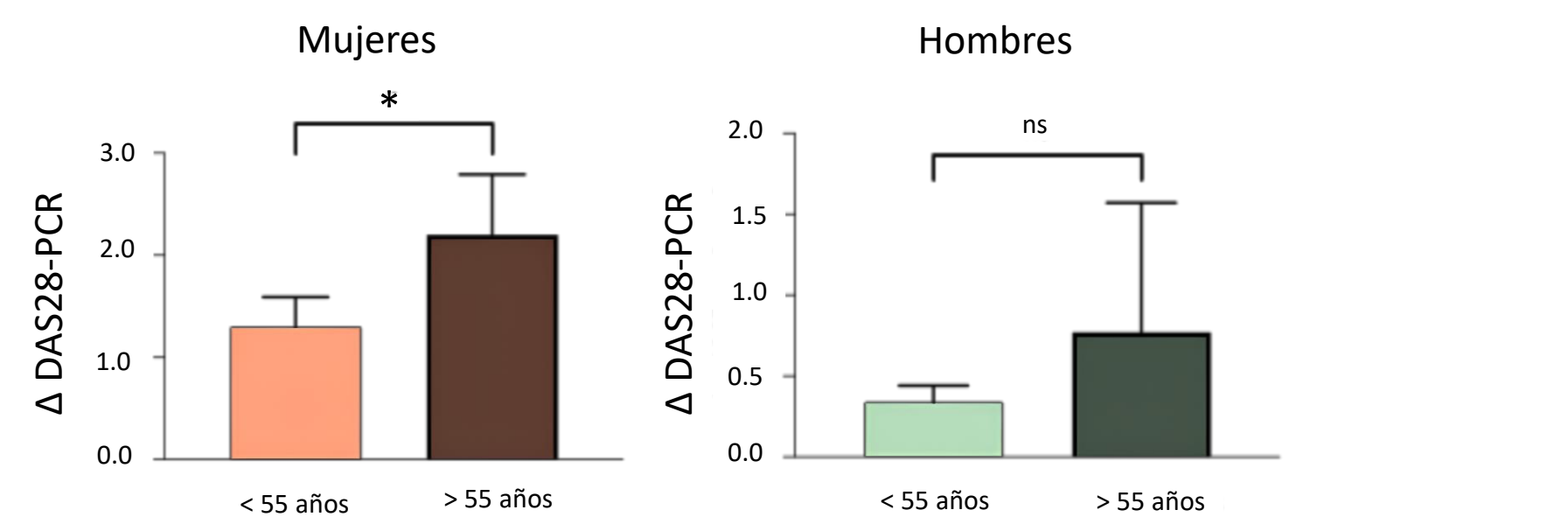
Financiado por ISCIII (PI24/00959, CD21/00187 y RICOR-21/0002/0033), y RYC2021-033828-I; cofinanciado por la Unión Europea charylopezpedrer@gmail.com.

3. El desequilibrio hormonal postmenopáusico se asocia con un perfil inflamatorio elevado en mujeres con AR



Niveles bajos de estradiol-17b y altos niveles de LH/FSH en mujeres postmenopáusicas (>55 años) correlacionaron con elevados niveles de proteínas proinflamatorias, sugiriendo un mecanismo interrelacionado.

4. El perfil inflamatorio diferencial en mujeres con AR mayores de 55 años se asoció con una respuesta terapéutica distintiva



Las mujeres postmenopáusicas responden mejor a metotrexato (MTX) que las premenopáusicas, probablemente debido a la reducción de la interferencia hormonal y al aumento de la eficacia del fármaco sobre las numerosas dianas inflamatorias alteradas.