

Introducción

El tratamiento con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) en pacientes con artritis reumatoide (AR) tiene como principal finalidad el conseguir la remisión clínica. El metotrexato (MTX) debería ser la primera estrategia de tratamiento en los pacientes naïve, pero aproximadamente un tercio no responderá a esta terapia. Se carece de herramientas para predecir la respuesta individual del paciente al MTX. Estudios previos muestran que el número de monocitos circulantes antes del tratamiento puede predecir la respuesta clínica al MTX (1) y que la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) puede estar relacionada con la acción farmacológica del MTX (2, 3).

Objetivo

Evaluar si la respuesta a MTX puede ser medida in vitro con la determinación de los monocitos circulantes y la producción de ROS en pacientes con AR de reciente comienzo y si dicha medida se asocia con la remisión clínica del paciente a los 6 meses de tratamiento con MTX.

Métodos

Se trata de un estudio de prueba de concepto observacional y longitudinal con un seguimiento de 6 meses en pacientes con AR de reciente comienzo naïve a MTX, a los que se pauta un tratamiento con dicho FAME. Se incluyeron 33 pacientes adultos con AR de reciente comienzo según criterios EULAR y con un DAS28 $\geq 2,6$ antes del tratamiento. 26 pacientes disponían de una muestra válida para la realización de las determinaciones. Al inicio del estudio se recogió una muestra de sangre periférica del paciente, en la que se aislaron las PBMCs. Estas PBMCs son cultivadas en un medio de cultivo y expuestas a PHA (fitohemaglutinina) y MTX. En el test ROS, se midieron las ROS mediante una sonda específica detectable por fluorescencia. En el test de Monocitos, la actividad metabólica de los monocitos se determinó con resazurina y se midió mediante fluorimetría. Se registraron variables clínicas y analíticas a lo largo del seguimiento de los pacientes y se utilizó el DAS28 $< 2,6$ como criterio de remisión clínica. Se compararon los resultados de ambas pruebas en los pacientes con y sin remisión clínica a los 6 meses.

Resultados

Los niveles de ROS determinados con el test ROS mostraron estar aumentados en los pacientes con remisión clínica en comparación con los pacientes sin remisión ($p < 0,001$) (Fig. 1).

El número de monocitos determinado con el test de Monocitos estaba disminuido en los pacientes con remisión clínica frente a los pacientes sin remisión ($p < 0,05$) (Fig.1).

La capacidad discriminativa de estos modelos se analizó con el área bajo la curva de características operativas (ROC), mostrando para el test ROS un AUC de 0,919 (CI95% 0,813- 1,025) ($p < 0,0001$) y para el test de Monocitos 0,826 (CI95% 0,664-0,989) ($p < 0,0001$).

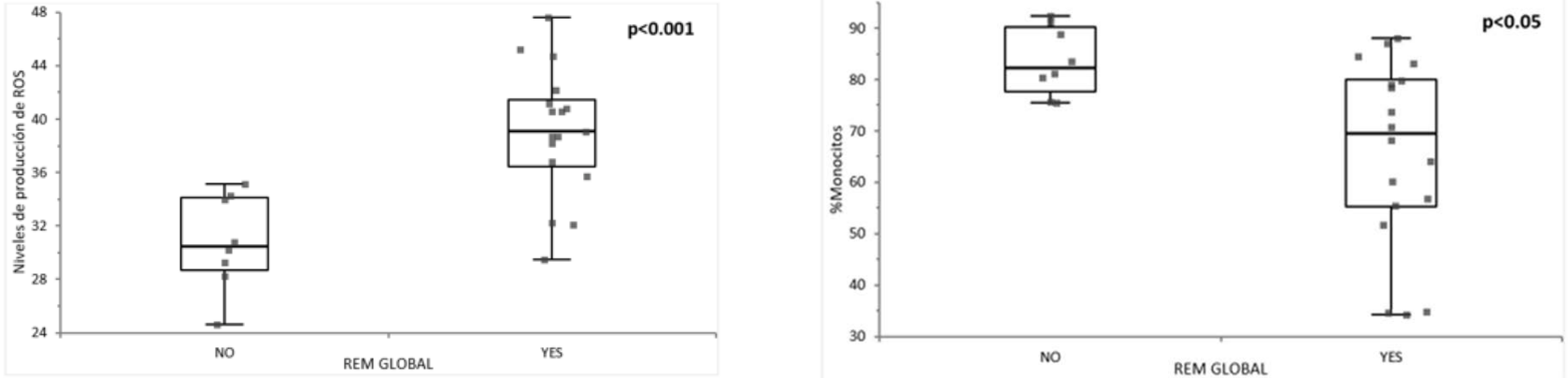


Fig 1 . media de los niveles de producción de ROS y monocitos activos en comparación entre pacientes con AR de reciente comienzo tratados con metotrexato que no han llegado a la remisión y pacientes en remisión clínica.

Conclusiones

En pacientes con AR de reciente comienzo y naïve al MTX, la respuesta farmacológica puede medirse in vitro mediante la cuantificación de los monocitos totales y la producción de ROS en PBMCs activadas. Los porcentajes bajos de monocitos y los niveles altos producción de ROS se asocian con la remisión clínica de los pacientes tratados con MTX a los 6 meses.

Referencias

(1)Chara et al. Journal of Translational Medicine. 2015; 13:2. DOI: 10.1186/s12967-014-0375. (2) Friedman B and Cronstein B. Joint Bone Spine. 2019; 86(3):301–307. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.07.004. (3) Bedoui et al. International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20(20):5023. DOI: 10.3390/ijms20205023.