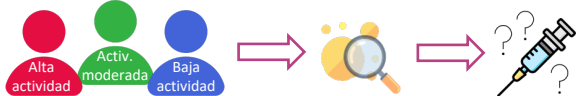


Carlos Pérez Sánchez, Laura Muñoz-Barrera, Tomas Cerdó, Rafaela Ortega Castro, Jerusalem Calvo, María A Aguirre, Pedro Seguí Azpilcueta, Iván Arias de la Rosa, M. Carmen Ábalos-Aguilera, Marta Rojas, Desirée Ruiz, Christian Merlo, Pedro Ortiz Buitrago, José Javier Pérez Venegas, Dolores Ruiz-Montesinos, Carmen Domínguez, Carlos Rodríguez-Escalera, Carmen María Romero-Barco, Antonio Fernández-Nebro, Natalia Mena-Vázquez, Julia Uceda, Charo Santos, Javier Godoy, Nuria Barbarroja Puerto, Eduardo Collantes Estevez, Alejandro Escudero Contreras, Chary Lopez-Pedraza. 1IMIBIC/ Hospital Reina Sofía /Universidad de Córdoba, Biología celular, fisiología e inmunología, Córdoba, España 2 IMIBIC/ Hospital Reina Sofía, Reumatología /Universidad de Córdoba, Córdoba, España 3Hospital Universitario Virgen Macarena, Reumatología, Sevilla, España 4Hospital Virgen de la Victoria, Reumatología, Málaga, España 5Hospital Regional Universitario de Málaga, Reumatología, Málaga, España 6Hospital Universitario Virgen de Valme, Reumatología, Sevilla, España 7Hospital Universitario de Jaén, Reumatología, Jaén, España

ANTECEDENTES Y OBJETIVO

Dado que el metabolismo de lípidos afecta la plasticidad de las células inmunes regulando su activación, diferenciación y función, el análisis pormenorizado del perfil lipídico, utilizando técnicas metabólicas de alta resolución en enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide (AR), podría contribuir a caracterizar mejor la patogénesis de la enfermedad.

Partiendo de estas premisas, en este estudio se propuso analizar el perfil lipídico completo en el suero de pacientes con RA, su asociación con la actividad de la enfermedad y su modulación por terapias biológicas y sintéticas dirigidas.



MÉTODOS

Tabla 1. Perfil clínico-molecular de los pacientes AR incluidos en el estudio

Parámetros clínicos	Pacientes AR (n=247)
Género (Femenino/masculino)	184/63
Edad, años (media ± SD)	54,7 ± 11,9
Evolución de la enfermedad, años (media ± SD)	10,12 ± 9,8
DAS28 (media ± SD)	4,25 ± 1,5
Parámetros de laboratorio	
PCR, mg/mL (media ± SD)	14,8 ± 25,4
VSG, mm/h (media ± SD)	22,8 ± 19,4
Positividad ACPAs (n, %)	108 (78,3%)
Positividad RF (n, %)	115 (78,8%)
Tratamientos	
Corticosteroides (n, %)	132 (86,3%)
Metotrexato (n, %)	89 (59%)
Leflunomida (n, %)	53 (39,2%)
Salazopirina (n, %)	5 (4,4%)
Hidroxicloroquina (n, %)	47 (37%)

GRUPO DE ESTUDIO
247 pacientes AR, estratificados de acuerdo a la actividad de la enfermedad.

ANÁLISIS CLÍNICO
Características demográficas y parámetros de laboratorio. Índice de actividad de la enfermedad, reactantes de fase aguda, perfil autoinmune. Seguimiento tras 6 meses de terapia TNFi, IL6Ri, JAKi

ANÁLISIS MOLECULAR
Perfil lipídico mediante espectrometría de resonancia magnética nuclear (NMR, Nightingale LTD)

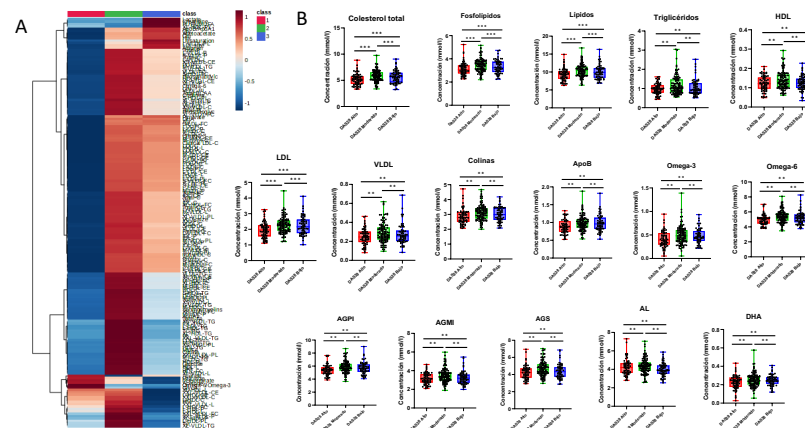
ANÁLISIS METABOLOMICO



ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO
Agrupamiento supervisado (Metaboanalyst). Análisis de correlaciones, evaluación de cambios tras terapia.

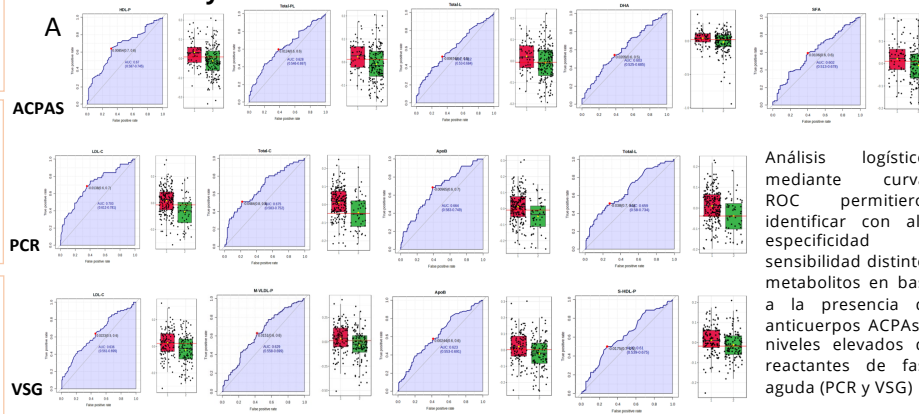
RESULTADOS

1. Aproximadamente 100 marcadores lipídicos se encuentran alterados de forma diferencial en el suero de pacientes en base a su estatus de actividad (DAS28-PCR: alta, media y baja)



La mayoría de marcadores lipídicos se encontraron reducidos en el grupo de pacientes con alta actividad de la enfermedad (n=68) respecto a actividad moderada (n=117) y baja (n=65) (Figura A), incluyendo apolipoproteínas, colesterol, ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (AGMI), poliinsaturados (AGPI), Omega 3 y 6, ácido linoleico (AL), ácido docosahexaenoico (DHA), triglicéridos, colinas, fosfolípidos, lipoproteínas de alta (HDL), baja (LDL) y muy baja densidad (VLDL) y el contenido total de lípidos presentes en esas lipoproteínas (Figura B).

2. Los marcadores lipídicos alterados correlacionan con parámetros inflamatorios y autoinmunes



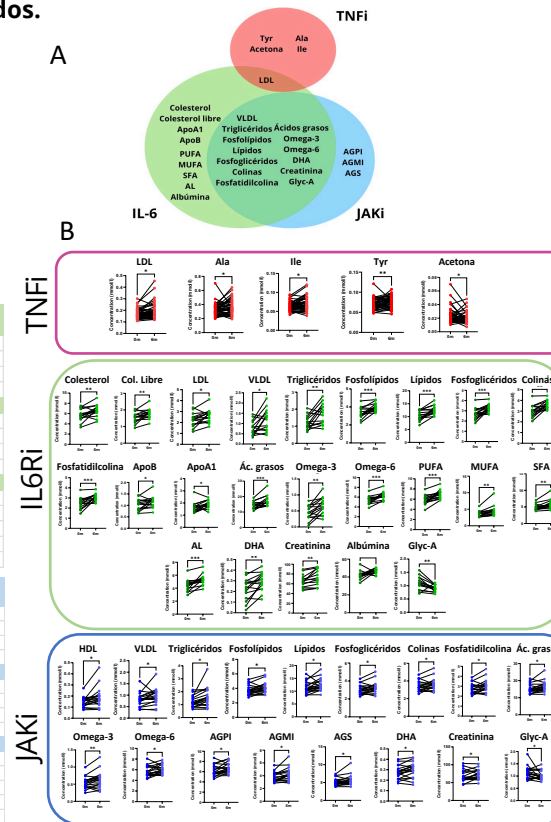
Análisis logísticos mediante curvas ROC permitieron identificar con alta especificidad y sensibilidad distintos metabolitos en base a la presencia de anticuerpos ACPAs y niveles elevados de reactantes de fase aguda (PCR y VSG)

3. Tras 6 meses de terapia con fármacos biológicos anti-TNF, anti-IL6R e inhibidores de JAK, se observó una modulación significativa de los marcadores lipídicos alterados.

Parámetros clínicos	TNFi-T0 (n=43)	TNFi-T6	p value
Género (Femenino/masculino)	35/8	-	-
Edad, años (media ± SD)	53,63 ± 10,2	-	-
Evolución, años (media ± SD)	11,2 ± 9,2	-	-
DAS28 (media ± SD)	4,41 ± 1,2	2,8 ± 1,3	0,05
Parámetros de laboratorio			
PCR, mg/mL (media ± SD)	9,73 ± 9,8	7,53 ± 13,8	0,023
VSG, mm/h (media ± SD)	24,97 ± 17,6	23,5 ± 20,6	0,03
Positividad ACPAs (n, %)	34 (89,5%)	27 (77,1%)	-
Positividad RF (n, %)	31 (77,5%)	29 (72,5%)	-
Tratamientos			
Corticosteroides (n, %)	29 (72,5%)	24 (64,9%)	-
Metotrexato (n, %)	26 (60,5%)	23 (59%)	-
Leflunomida (n, %)	12 (31,6%)	10 (30,3%)	-
Salazopirina (n, %)	8 (22,9%)	5 (35,7%)	-
Hidroxicloroquina (n, %)	15 (39,5%)	11 (37,9%)	-

Parámetros clínicos	IL6Ri-T0 (n=15)	IL6Ri-T6	p value
Género (Femenino/masculino)	13, 2	-	-
Edad, años (media ± SD)	54,2 ± 15,6	-	-
Evolución, años (media ± SD)	11,2 ± 14,8	-	-
DAS28 (media ± SD)	4,74 ± 1,3	2,3 ± 1,1	0,5
Parámetros de laboratorio			
PCR, mg/mL (media ± SD)	14,48 ± 26,6	1 ± 1,2	0,914
VSG, mm/h (media ± SD)	18,83 ± 22,4	6,15 ± 5,2	0,087
Positividad ACPAs (n, %)	8 (66,7%)	11 (84,6%)	-
Positividad RF (n, %)	8 (72,7%)	8 (66,7%)	-
Tratamientos			
Corticosteroides (n, %)	13 (92,9%)	11 (78,6%)	-
Metotrexato (n, %)	4 (28,6%)	4 (28,6%)	-
Leflunomida (n, %)	4 (33,3%)	5 (38,5%)	-
Salazopirina (n, %)	2 (20%)	1 (11,1%)	-
Hidroxicloroquina (n, %)	2 (20%)	2 (22,2%)	-

Parámetros clínicos	JAKi-T0 (n=19)	JAKi-T6	p value
Género (Femenino/masculino)	14,5	-	-
Edad, años (media ± SD)	54,47 ± 12,3	-	-
Evolución, años (media ± SD)	13,71 ± 7,5	-	-
DAS28 (media ± SD)	4,4 ± 1,3	2,4 ± 1,1	0,174
Parámetros de laboratorio			
PCR, mg/mL (media ± SD)	9,57 ± 12,5	4,95 ± 7,6	0,94
VSG, mm/h (media ± SD)	26,74 ± 17,7	22 ± 13,9	0,02
Positividad ACPAs (n, %)	12 (100%)	13 (92,9%)	-
Positividad RF (n, %)	13 (81,3%)	13 (86%)	-
Tratamientos			
Corticosteroides (n, %)	15 (93,8%)	11 (73,3%)	-
Metotrexato (n, %)	5 (33,3%)	4 (30,8%)	-
Leflunomida (n, %)	5 (35,7%)	5 (26,3%)	-
Salazopirina (n, %)	0 (0%)	1 (14,3%)	-
Hidroxicloroquina (n, %)	1 (11,1%)	0 (0%)	-



De forma paralela a la mejoría en los perfiles clínicos y analíticos de pacientes con AR, se observó una modulación significativa de los marcadores lipídicos alterados (Figura B), incluyendo moléculas comunes y distintas revertidas por cada fármaco (Figura A)

CONCLUSIONES

- El perfil lipídico circulante de pacientes con AR activos se encuentra drásticamente reducido y directamente asociado a la actividad de la enfermedad, su perfil inflamatorio y autoinmune.
- Paralelamente a la mejoría clínica de la enfermedad, las terapias biológicas y los inhibidores JAK reestablecen dicho metabolismo lipídico alterado.