



PERFILES ESPECÍFICOS DE CITOQUINAS PREDICEN RESPUESTA PRIMARIA A TERAPIA DE INDUCCIÓN CON INFlixIMAB EN LA ENFERMEDAD DE CROHN, DETECTADA MEDIANTE LA CAÍDA DE CALPROTECTINA FECAL

E. Sáez González^{1,2,3}, B. Mateos Andrés², I. Moret Tatay^{2,3}, D. Hervás², M. Iborra^{1,3}, E. Cerrillo^{1,3}, M. García¹, L. Tortosa^{2,3}, P. Nos Mateu^{1,2,3} y B. Beltrán Niclós^{1,2,3}

¹Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. ²Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia. ³CIBEREHD.

Resumen

Introducción: Un tercio de pacientes con enfermedad de Crohn (EC) no muestran respuesta clínica tras el tratamiento de inducción con infliximab (IFX). Las citoquinas, implicadas en la patogénesis de la enfermedad, se han postulado como posibles biomarcadores para predecir respuesta frente a los biológicos. Recientemente, una nueva citoquina (OSM) se ha relacionado con la respuesta. Sin embargo, su utilidad como biomarcadores no está desarrollada. Por otra parte, la respuesta a IFX se refleja en la pendiente de la caída de calprotectina fecal (CF). Nuestro objetivo en este estudio fue determinar perfiles de citoquinas plasmáticas en pacientes con EC activa que comenzaron tratamiento con IFX, sus cambios tras la inducción y su capacidad para predecir respuesta.

Métodos: Se incluyeron 22 pacientes con EC activa (45% L1), los cuales recibieron terapia de inducción estándar con IFX. Se recogieron muestras de sangre periférica (para concentración de citoquinas) y muestras fecales (para concentración de CF) en las semanas 0 y 14. Se analizaron la concentraciones de 15 citoquinas (IL-1 β , -2, -6, -7, -8, -10, -12p70, -13, -17, -21, -22, -23, IFN γ , TNF α y OSM) mediante tecnología Luminex. La concentración de CF se determinó mediante ELISA. La respuesta a IFX fue evaluada mediante la pendiente de CF en valores logarítmicos: $\ln(\text{CF semana 0}) - \ln(\text{CF semana 14})$. Otros parámetros clínicos también fueron considerados (IHB, PCR). Para el análisis estadístico, se empleó el software R, el modelo predictivo Random Forest (RF), gráficos de dependencia parcial y el coeficiente de correlación de Spearman (ρ).

Resultados: Las medianas de CF e IHB fueron 498 $\mu\text{g/g}$ (IQR 247, 918,5) y 7 (IQR 5,25, 8) pre-inducción; y 104 $\mu\text{g/g}$ (IQR 29, 767) y 3 (IQR 1,25, 5) post-inducción, respectivamente. El modelo RF mostró el top-10 de citoquinas relacionadas con la respuesta: TNF α , IL-13, OSM, IL-7, IL-10, IL-8, IL-23, IL-17, IL-6 y IL-22. Entre estas, TNF α , IL-13, OSM fueron estadísticamente significativas. Los gráficos de dependencia parcial mostraron que altos niveles de IL-13 pre-tratamiento, bajos niveles de TNF α y la presencia de OSM estaban asociados con buena respuesta al IFX. El análisis de redes de citoquinas determinó que las correlaciones más importantes se establecieron entre IL-17, IL-1 β , IL-2 e IFN γ ($\rho = 0,92; 0,82; 0,79; 0,77$), red en la cual también estaba presente la IL-13 ($\rho = 0,51$). El TNF α y la OSM estaban en diferentes redes: TNF α asociado con IL-8 ($\rho = 0,68$) y OSM con IL-22 ($\rho = 0,67$). Este es el primer estudio en el que se determina la concentración plasmática

de OSM y su utilidad como biomarcador de respuesta en la EC.

Conclusiones: La determinación de la concentración plasmática de IL-13, TNF α y OSM puede ayudar a predecir respuesta en la terapia con IFX. El análisis de redes de citoquinas apoya la idea de que estas moléculas deben analizarse en conjunto, y no de manera individual. La IL-13, TNF α y OSM parecen tener conexiones diferentes y específicas.