

José Manuel Lisbona Montañez<sup>1, 2</sup>, Arkaitz Mucientes<sup>1, 2</sup>, Begoña Oliver<sup>1, 3, 4</sup>, Gisela Diaz-Cordoves Rego<sup>1, 2</sup>, Inmaculada Ureña Garnica<sup>1, 2</sup>, Rocío Redondo Rodríguez<sup>1, 2</sup>, Sara Manrique Arija<sup>1, 2, 3</sup>, Antonio Fernández Nebro<sup>1, 2, 3</sup>, Natalia Mena Vázquez<sup>1, 2</sup>

1. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)-Plataforma Bionand  
 3. Departamento de Medicina y Dermatología, Universidad de Málaga

2. UGC de Reumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga  
 4. UGC de Neurociencia, Hospital Regional Universitario de Málaga



## INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar intersticial asociada a la Artritis Reumatoide (AR-EPI) es la manifestación pulmonar más común en AR y puede resultar en una **alta morbilidad y mortalidad**. El tratamiento temprano puede ayudar a **reducir el riesgo de progresión** de la AR-EPI.

La AR se caracteriza por la desregulación de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, en los que las **citocinas** desempeñan un papel importante, dado que contribuyen a la **inflamación crónica** y la destrucción articular. Igualmente, la EPI se caracteriza por un **aumento en los niveles de citocinas** en los pacientes.

Por tanto, comprender el papel de las citocinas en la AR-EPI podría ayudarnos a identificar posibles **dianas terapéuticas y biomarcadores** que podrían mejorar los resultados en los pacientes afectados.

## OBJETIVOS

- Identificar factores inflamatorios y citocinas solubles que actúen como **biomarcadores en el diagnóstico y pronóstico** de pacientes con AR-EPI
- Describir su **asociación con otros factores implicados** en la progresión de la enfermedad pulmonar.

## MÉTODOS

Estudio observacional: 35 pacientes con AR-EPI y 35 AR sin EPI

- Pruebas funcionales respiratorias y tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR) en la fecha de inclusión a todos los pacientes.
- En los casos de AR-EPI, también al diagnóstico de EPI: **Biopsia pulmonar o TCAR** según criterios American Thoracic Society/European Respiratory Criteria.
- La progresión pulmonar fue definida como el **empeoramiento de la CVF>10% o la DLCO>15%**.
- Las variables clínicas y de inflamación: FR, ACPA, erosiones radiológicas, HAQ, **DAS28-VSG**
- Multiplex de citocinas:** Función Th1/Th2, citocinas inflamatorias y quimiocinas.
- Análisis descriptivo y dos modelos de regresión de Cox** para identificar factores asociados a EPI y progresión de la EPI en AR, ajustando por **tiempo hasta desarrollo de AR-EPI** y hasta **progresión de EPI**.

## 1. Características basales de la población a estudio

VARIABLE	AR con EPI n=35	AR sin EPI n=35	P-valor
<b>Características epidemiológicas</b>			
Edad en años, media (DE)	69.7 (9.3)	66.6 (7.0)	0.130
Sexo, varón; n (%)	20 (57.1)	20 (57.1)	1.000
<b>Características Clínico-analíticas</b>			
<b>Historia de tabaco</b>			
Nunca fumó, n (%)	17 (48.6)	18 (51.4)	
Exfumador, n (%)	10 (28.6)	8 (22.9)	
Fumador activo, n (%)	8 (22.9)	9 (25.7)	
Tiempo de evolución AR, meses, mediana (RIC)	149.8 (93.3-245.5)	133.7 (67.8-204.2)	0.384
Tiempo de evolución de la EPI, media (DE)	66.1 (47.2)	-	-
FR+ (>10), n (%)	33 (94.3)	31 (88.6)	0.393
FR elevado (>60)	24 (68.6)	17 (48.6)	0.089
ACPA+ (>20), n (%)	32 (91.4)	31 (88.6)	0.690
ACPA elevado (>340), n (%)	22 (63.0)	14 (40.0)	<b>0.039</b>
Erosión, n (%)	21 (60.0)	19 (55.6)	0.705
<b>Manifestaciones Clínicas</b>			
DAS28-VSG, media (DE)	3.1 (0.9)	2.6 (0.9)	<b>0.032</b>
Remisión-BAE, n (%)	19 (54.3)	27 (77.1)	<b>0.044</b>
Moderada-alta actividad, n (%)	16 (45.7)	8 (22.9)	<b>0.044</b>
Número articulaciones dolorosas, mediana (RIC)	0.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-1.0)	0.792
Número de articulaciones inflamadas, mediana (RIC)	0.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-0.0)	<b>0.040</b>
HAQ, media (DE)	1.2 (0.6)	0.8 (0.6)	<b>0.003</b>
<b>Tratamiento actual</b>			
FAMEs, n (%)	28 (80.0)	33 (94.3)	0.074
Metotrexato, n (%)	19 (54.3)	27 (77.1)	<b>0.040</b>
Leflunomida, n (%)	3 (8.6)	6 (17.1)	0.284
Sulfasalazina, n (%)	2 (5.7)	2 (5.7)	1.000
Hidroxicloroquina, n (%)	6 (17.1)	0 (0.0)	<b>0.010</b>
Micofenolato, n (%)	4 (11.4)	0 (0.0)	<b>0.032</b>
FAMEb, n (%)	22 (62.9)	18 (51.4)	0.334
Anti-TNF, n (%)	4 (11.4)	11 (31.4)	<b>0.041</b>
Tocilizumab, n (%)	3 (8.6)	2 (5.7)	0.643
Abatacept, n (%)	13 (37.1)	3 (8.6)	<b>0.004</b>
Rituximab, n (%)	2 (5.7)	0 (0.0)	0.151
JAKinib, n (%)	0 (0.0)	2 (5.7)	0.151
Glucocorticoides, n (%)	22 (62.9)	6 (17.1)	<b>0.001</b>
Dosis glucocorticoides, media (DE)	7.9 (4.0)	5.0 (0.0)	0.135
<b>Función respiratoria</b>			
<b>Pruebas de función respiratoria</b>			
CVF media (DE)	63.0 (17.1)	83.4 (4.4)	<b>&lt;0.001</b>
FEV1 media (DE)	68.7 (15.9)	84.0 (11.5)	<b>&lt;0.001</b>
DLCO, media (DS)	61.0 (15.2)	85.9 (7.9)	<b>&lt;0.001</b>
<b>TACAR</b>			
<b>Tipo radiológico</b>			
NIU, n (%)	29 (82.9)	0 (0.0)	<b>&lt;0.001</b>
NINE, n (%)	6 (17.1)	0 (0.0)	<b>&lt;0.001</b>

EPI: Enfermedad pulmonar intersticial; DE: Desviación estándar; FR: Factor reumatoide; ACPA: Anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados; DAS28: Disease activity score; Remisión-BAE: remisión-baja actividad de la enfermedad; HAQ: Health Assessment Questionnaire; FAMEs: Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos; FAMEb: Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos; CVF: capacidad vital forzada; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO: capacidad de difusión pulmonar; NIU: neumonía intersticial usual; NINE: neumonía intersticial no específica; TACAR: Tomografía axial computerizada de alta resolución.

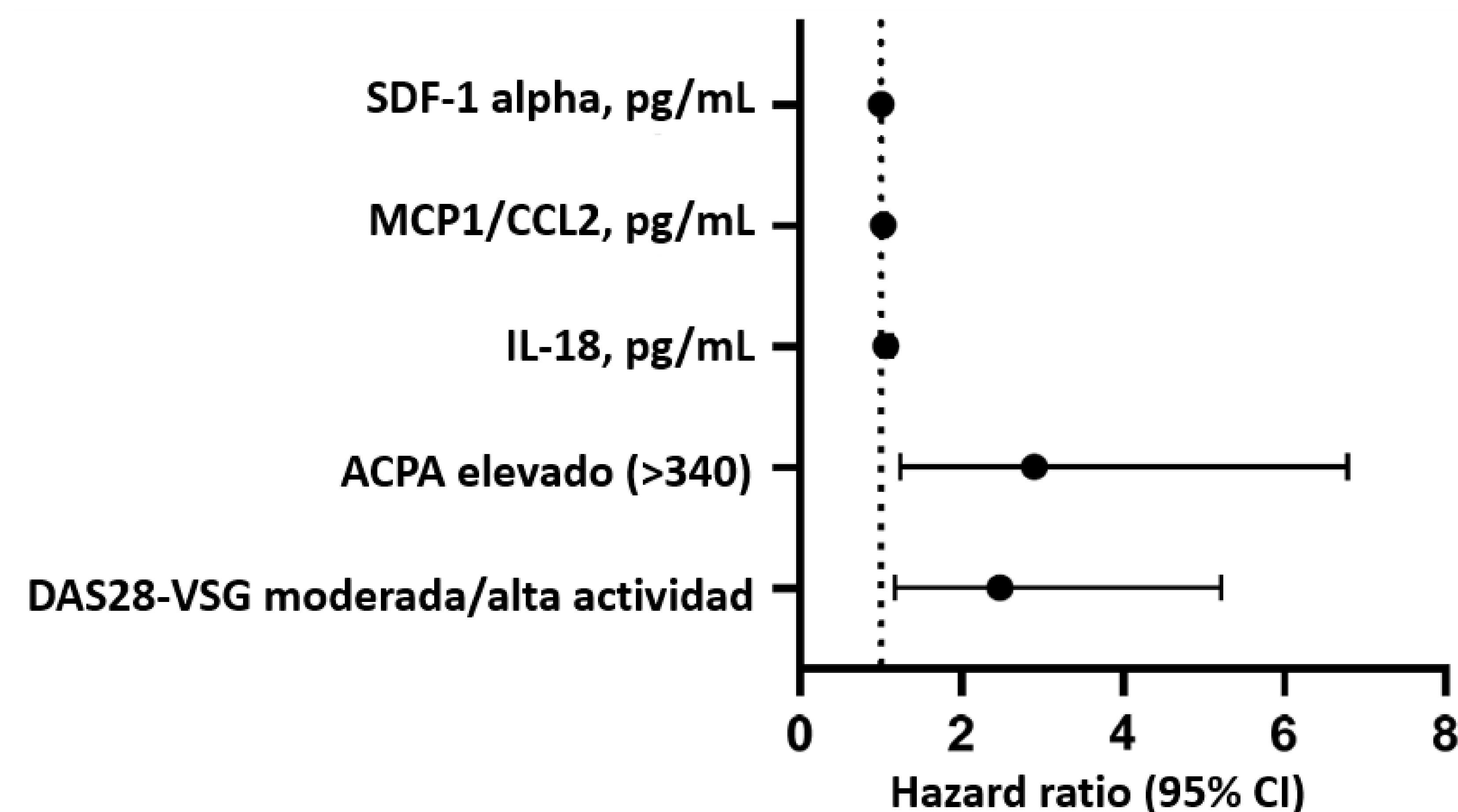
## RESULTADOS

### 2. Análisis de citocinas inflamatorias

Citocinas	AR-EPI n=35	AR sin EPI n=35	P-valor
IL-1 alpha	1.0 (0.2–5.3)	0.2 (0.1–1.4)	0.043
IL-6, pg/mL	3.6 (1.0–22.9)	1.4 (0.3–9.1)	0.048
IL-8 (CXCL8)	0.5 (0.3–2.1)	0.3 (0.1–0.9)	0.022
IL-18	7.3 (5.2–15.0)	5.4 (4.0–8.6)	0.040
IL-23	0.01 (0.0–0.02)	0.0 (0.0–0.01)	0.046
MCP-1/CCL2	23.6 (15.8–36.2)	15.3 (5.9–26.9)	0.021
MIP1 beta (CCL4)	14.7 (9.8–50.2)	10.1 (5.5–21.6)	0.043
SDF-1 alpha	669.0 (405.2–1333.0)	389.9 (278.0–630.4)	0.033

Datos: pg/mL, mediana (RIC). Se representan las citocinas que se asociaron de forma significativa (p<0,05)

### 3. Análisis de Regresión de Cox de factores asociados a AR-EPI



En el otro modelo de regresión de COX ajustado por el tiempo hasta progresión de EPI, la única variable que se asoció a la progresión fue **IL18** (p=0.004)

## CONCLUSIONES

- Los valores de actividad inflamatoria y ACPA fueron más altos en pacientes con AR-EPI que en pacientes con AR sin EPI.
- MCP-1/CCL2 y SDF-1 alfa, se asociaron con el diagnóstico de AR-EPI, y los niveles de IL-18 se asociaron con el diagnóstico de AR-EPI y una progresión más marcada de la enfermedad pulmonar.
- Estas citocinas podrían ser marcadores diagnósticos y pronósticos potenciales para la enfermedad y, por lo tanto, podrían contribuir a la identificación temprana de pacientes con alta morbilidad y mortalidad.