

INTRODUCCIÓN

El tracto digestivo ocupa un lugar importante en la artritis reumatoide (AR). Recientes descubrimientos han cambiado la relación entre el **tracto digestivo y la AR**, no considerándose ya un elemento asociado a la enfermedad, sino un factor importante.

El tratamiento temprano puede ayudar a **reducir el riesgo de evolución** de la AR. Sin embargo, los mecanismos que conectan el intestino y la AR siguen sin estar claros, y no existen **marcadores séricos** basados en la **permeabilidad intestinal** clínicamente útiles para el diagnóstico y pronóstico de la AR.

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

OBJETIVOS

- Identificar **factores de permeabilidad intestinal** asociados a la AR y actividad inflamatoria, que funcionen como **biomarcadores** para el diagnóstico y pronóstico de la AR.
- Describir su **asociación con otros factores implicados** en la gravedad de la AR.

MÉTODOS

- Estudio transversal** controlado dentro de una cohorte prospectiva, que involucra a **70 pacientes** con AR y **70 controles** sanos.
- Los pacientes diagnosticados de AR (ACR/EULAR 2010) fueron elegidos para iniciar su **primera terapia biológica** debido a niveles de inflamación moderados a altos. Los controles fueron individuos sin enfermedades inflamatorias, **emparejados por sexo y edad**.
- Se analizaron mediante **ELISA** diferentes marcadores de permeabilidad intestinal, como los niveles séricos de LBP, Zoonulina, Claudina y Ocludina.
- Se estudiaron otras **variables de gravedad** de la AR: comorbilidades, actividad inflamatoria mediante DAS28 y proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular, factor reumatoide (FR), anticuerpos contra péptido citrulinado anticíclico (ACPA) y valores del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ).
- Se realizó un **análisis descriptivo y bivariante** para identificar factores de permeabilidad y otras características clínicas en pacientes con AR. Se realizaron **análisis multivariantes** para ver los **factores asociados** con los trastornos de permeabilidad.

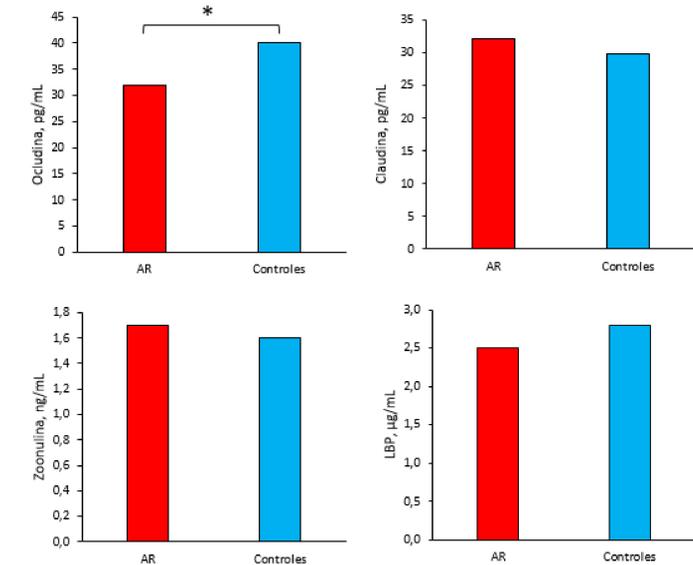
Características basales de la población a estudio

Variables	AR N = 70	Controles N=70	p-valor
Epidemiológicas			
Género, mujer, n (%)	57 (81,4)	57 (81,4)	1,000
Edad años, media (DE)	56,2 (12,3)	56,4 (11,3)	0,947
Comorbilidades generales			
Alguna comorbilidad general, n (%)	70 (100,0)	9 (12,9)	<0,001
Número de comorbilidades generales, mediana (RIC)	1,0 (1,0-1,25)	0,0 (0,0-0,0)	<0,001
Enfermedad del tejido conectivo, n (%)	70 (100,0)	0 (0,0)	<0,001
Historia de enfermedad cardiovascular, n (%)	6 (8,6)	5 (7,1)	0,753
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	4 (5,7)	0 (0,0)	0,044
Insuficiencia cardiaca congestiva, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Enfermedad venosa periférica, n (%)	2 (2,9)	4 (5,7)	0,404
Úlcera péptica, n (%)	3 (4,3)	0 (0,0)	0,080
Enfermedad hepática leve, n (%)	5 (7,1)	0 (0,0)	0,024
Enfermedad hepática moderada-severa, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Enfermedad renal moderada-severa, n (%)	1 (1,4)	0 (0,0)	0,316
Cáncer, n (%)	1 (1,4)	2 (2,9)	0,729
Metástasis, n (%)	1 (1,4)	1 (1,4)	1,000
VIH, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Tabaco			0,037
No fumador, n (%)	31 (44,3)	46 (65,7)	
Ex-fumador, n (%)	21 (30,0)	12 (17,1)	
Fumador, n (%)	18 (25,7)	12 (17,1)	
Clínicas			
Duración enfermedad, mediana (RIC), meses	126,4 (34,6 – 184,8)	-	-
Retraso diagnóstico, mediana (RIC) meses	10,5 (3,9-11,52)	-	-
Erosiones, n (%)	35 (50,0)	-	-
FR positivo (>10 U/ml), n (%)	60 (85,7)	0 (0,0)	<0,001
ACPA positivo (>20 U/ml), n (%)	56 (80,0)	0 (0,0)	<0,001
DAS28-PCR promedio, media (DE)	3,7 (0,9)	-	-
HAQ promedio, media (DE)	1,0 (0,5)	-	-
FAME sintéticos, n (%)	70 (100,0)	-	-
Datos analíticos			
VSG mm/h, mediana (DE)	24,0 (13,2-38,0)	10,0 (6,5-16,5)	<0,001
PCR, mg/L, mediana (RIC)	9,4 (4,0-17,2)	3,0 (2,0-4,0)	<0,001
Hemoglobina g/dl, mediana (DE)	12,8 (1,4)	13,4 (1,2)	0,011
Leucocitos 10 ⁹ /L, media (DE)	7675,7 (2858,9)	6119,5 (2162,3)	<0,001
Plaquetas 10 ⁹ /L, media (DE)	275304,3 (80631,5)	246100,0 (61285,0)	0,017
Creatinina mg/dL, media (DE)	0,70 (0,6-0,8)	0,73 (0,6-0,8)	0,216
Colesterol total (mg/dl), media (DE)	189,0 (33,6)	190,5 (35,1)	0,796
LDL colesterol (mg/dl), mediana (RIC)	105,5 (17,0)	110,6 (27,3)	0,403
HDL colesterol (mg/dl), mediana (RIC)	59,7 (17,0)	60,8 (17,4)	0,771
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC)	104,0 (72,0-151,5)	95,0 (72,5-125,0)	0,470
Homocisteína mg/L, mediana (RIC)	14,3 (4,2)	13,0 (5,5)	0,045
ANA positivo, n (%)	15 (21,4)	0 (0,0)	<0,001

DE: Desviación estándar; RIC: Rango Intercuartilico; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humano; FR: Factor reumatoide; ACPA: Anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados; DAS28: Disease activity score; VSG: Velocidad de Sedimentación Glomerular; PCR: Proteína C Reactiva; HAQ: Health Assessment Questionnaire; FAMEs: Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos; LDL: Low Density Lipoproteins; HDL: High Density Lipoproteins; ANA: Anticuerpos Antinucleares.

RESULTADOS

Parámetros de permeabilidad



- Los pacientes con AR presentaron **valores más bajos de ocludina** en suero ($p = 0,002$).
- Los niveles de ocludina en suero de pacientes con AR con actividad inflamatoria moderada-alta se correlacionaron con **PCR** ($p=0,006$), **HAQ** ($p=0,017$), **títulos de FR** ($p<0,001$) y con el **número de comorbilidades** ($p=0,045$).
- Los niveles séricos de ocludina fueron más bajos entre aquellos pacientes con AR que tenían **antecedentes de tabaquismo** en comparación con aquellos que nunca habían fumado ($p = 0,046$), y también en aquellos con **multimorbilidad** ($p = 0,043$).
- En el **análisis de regresión lineal multivariante**, los factores que se asociaron con los títulos de ocludina en pacientes con AR con actividad inflamatoria moderada-alta fueron la **PCR** ($p = 0,042$), los **títulos de factor reumatoide** ($p = 0,018$) y la **multimorbilidad** ($p = 0,046$).

CONCLUSIONES

- Los pacientes con AR muestran una mayor permeabilidad intestinal que los controles.
- Algunas de las moléculas estudiadas están asociadas a la AR, por lo que podrían ser potenciales biomarcadores de esta entidad. En concreto, la ocludina ha resultado ser un buen biomarcador de la permeabilidad intestinal y, además, se le asocian varios factores de gravedad de AR.
- Estas moléculas podrían utilizarse en el diagnóstico y pronóstico de la AR. Se necesitan estudios futuros para validar estos datos y confirmar los hallazgos.

