

# Metaanálisis y metarregresión de la asociación de ACPA con la enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide (EPI-AR): impacto clave del diseño del estudio

Antonio González<sup>1</sup>, Bartosz Karczmarczyk<sup>1</sup>, Carmen Conde<sup>1</sup>, en nombre de la red MARILD  
<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS)–Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

## Introducción

Nuestro conocimiento de la EPI-AR es insuficiente incluyendo por la falta de biomarcadores y protocolos de cribado, ya que el tratamiento temprano podría retrasar o prevenir el deterioro de la calidad de vida y la muerte prematura asociadas a EPI-AR. En los primeros protocolos de cribado propuestos hay notables discrepancias, como sobre el papel de la positividad de los ACPA [1,2]. Estos anticuerpos se consideran un factor de riesgo para EPI-AR, pero algunos estudios recientes no han confirmado la asociación a pesar de contar con un tamaño adecuado. Esta incertidumbre sobre de los ACPA genera dudas sobre el diseño de los estudios y su efecto en el descubrimiento de biomarcadores de EPI-AR.

## Objetivos

Identificar factores (moderadores) que expliquen la heterogeneidad en la asociación entre ACPA y RA-ILD en la bibliografía.

## Métodos

Siguiendo las recomendaciones PRISMA, se buscaron estudios en la Web of Science y PubMed que incluyeran las frecuencias de positividad ACPA en pacientes con EPI-AR y AR sin EPI (AR-control). Se recopilaron datos sobre diseño del estudio, criterios de inclusión y clasificación, técnicas de detección de ACPA, y características de los pacientes (edad, sexo, tabaquismo...) entre otros. Se realizó metaanálisis de efectos aleatorios y metarregresión focalizados en la búsqueda de moderadores que expliquen la heterogeneidad usando JASP (v0.18.3) y R (v4.3.2).

## Resultados

Se encontraron 513 registros bibliográficos únicos que incluían 30 (31 estudios) elegibles. Estos estudios se publicaron entre 2012 y 2023, con 45-3555 pacientes (mediana: 163) y múltiples diseños: caso-control o análisis transversales; selección de pacientes sintomáticos/asintomáticos; clasificación basada en tomografía computarizada (TAC) o criterios multifactoriales; entre otros.

## Referencias

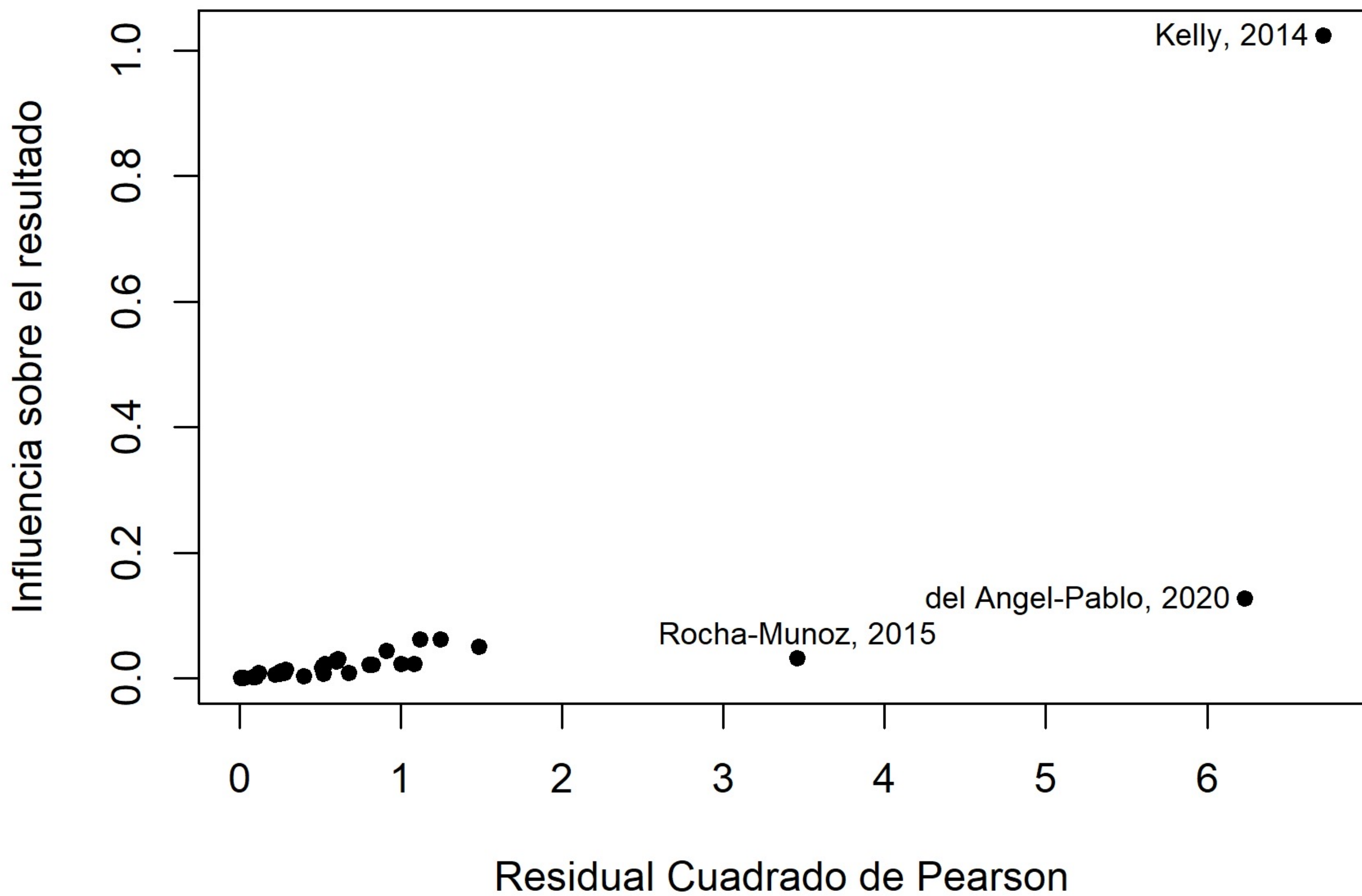
- Juge PA et al. Arthritis Rheumatol 2022, 74:1755-1765
- Narvaez J et al. Reumatol Clin 2023, 19:74-81

## Financiación

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos PI20/01268, PI23/000841 y RD21/0002/0003 del ISCIII, co-financiados por la Unión Europea (Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) y Next Generation/MRR/PRTR).



**Figure 1.** Baujat plot mostrando la contribución de cada estudio a la heterogeneidad (eje x) y al efecto global (eje y)



## Resultados (cont.)

Un metaanálisis inicial sin ningún moderador mostró alta heterogeneidad entre estudios ( $p_Q = 5,7 \times 10^{-7}$ ;  $I^2 = 62 \%$ ) en la asociación de ACPA con EPI-AR (OR = 2,32). En este metaanálisis también se vio que un estudio tenía una influencia desproporcionada (Fig. 1). Este estudio además mostraba un reclutamiento diferente para los casos y los controles. Por lo tanto, fue eliminado de los análisis, resultando en una menor asociación (OR = 2,04) y una gran reducción de la heterogeneidad ( $p_Q = 0,004$ ).

La búsqueda de moderadores posterior identificó un único factor significativo: los criterios de clasificación, basados solo en TAC o multifactoriales (Fig. 2).

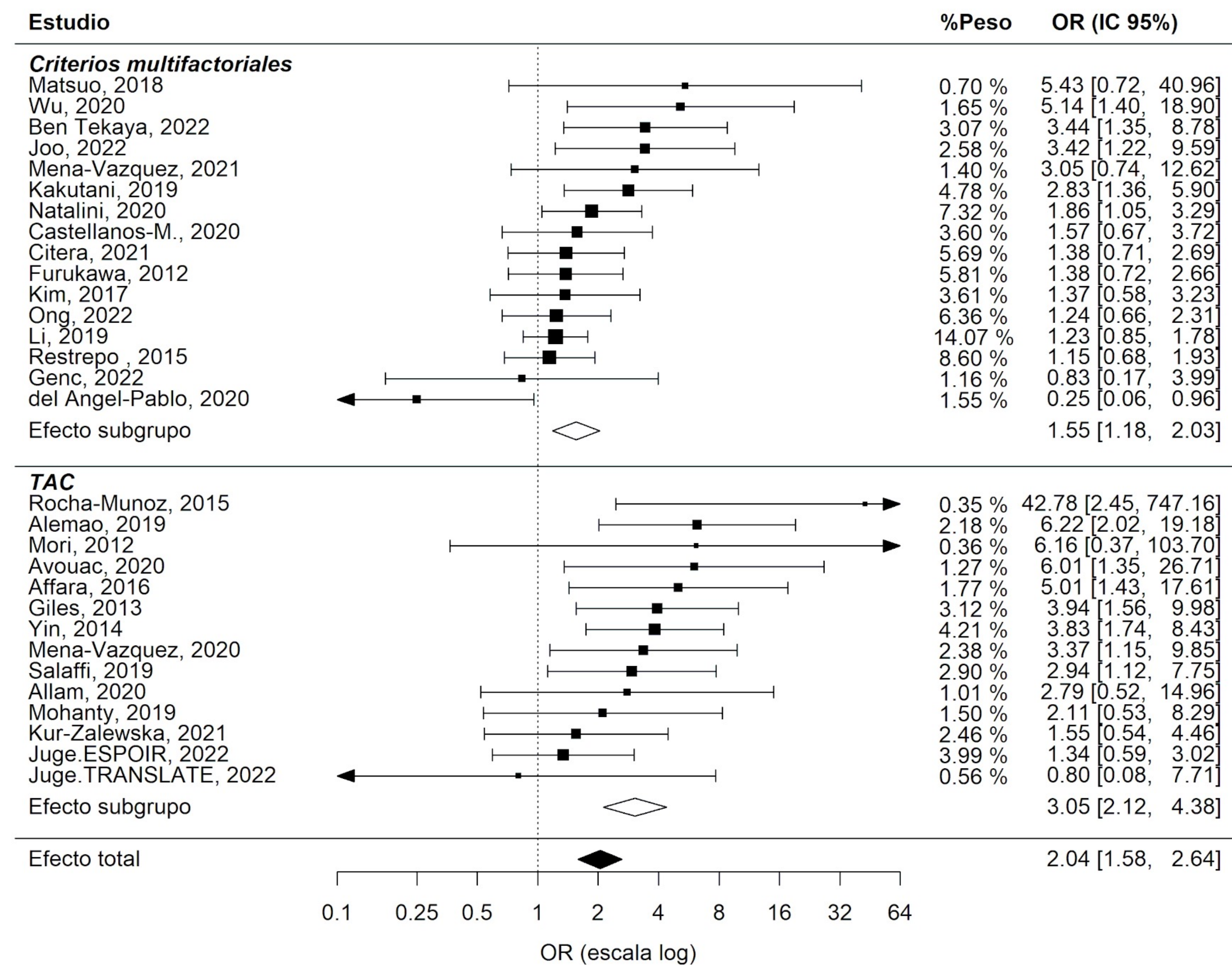
## Conclusiones

Nuestro análisis revela que el diseño del estudio, específicamente la clasificación, influye significativamente en la asociación de ACPA con EPI-RA. Estos hallazgos aclaran la asociación de ACPA con RA-ILD y sugieren que la clasificación basada solo en TAC podría ser más fructífera para identificar biomarcadores.

## Resultados (cont.)

Los 14 estudios clasificando solo con TAC mostraron una asociación más fuerte (OR = 3,05; IC95%: 2,12-4,38) que los 16 estudios con criterios multifactoriales (OR = 1,55; IC95%: 1,18-2,03;  $p = 0,0047$  para el contraste). Este factor explicó el 94,5% de la heterogeneidad entre estudios, resultando en una heterogeneidad residual no significativa ( $p_Q = 0,079$ ). Otros factores de diseño o características de los pacientes no tuvieron impacto significativo.

**Figure 2.** Forest plot mostrando el metaanálisis de subgrupos según la clasificación de los pacientes usando solo TAC o criterios multifactoriales. Las OR se presentan en escala logarítmica.



## Disponibilidad de preprint

El estudio ha sido publicado como un preprint en medRxiv  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.02.24.25322770v1>

