

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica (MASLD) está estrechamente relacionada con la Artritis Psoriásica (APs) y Artritis Reumatoide (AR), aunque los mecanismos subyacentes entre MASLD y las artritis inflamatorias (AI) no están completamente dilucidados. La detección temprana de MASLD resulta compleja debido a las limitaciones de los métodos diagnósticos actuales, reforzando la importancia de desarrollar biomarcadores precisos que permitan un manejo más personalizado y eficaz.

OBJETIVOS

- Determinar la presencia de esteatosis y fibrosis hepática en pacientes con AR y APs, sin obesidad, mediante FibroScan y el parámetro atenuado por coeficiente (CAP)
- Identificar asociaciones clínico-metabólicas e inflamatorias con MASLD
- Desarrollar un modelo predictivo basado en datos clínicos y proteómicos para diferenciar eficazmente a pacientes con esteatosis.

1. Estudio **transversal** en cohorte **99** **pacientes diagnosticados con AI, sin** **obesidad (BMI<30) + 26 donantes sanos**

- **49** pacientes con **Artritis Reumatoide**
- **50** pacientes con **Artritis Psoriásica**

Análisis de parámetros clínicos y de laboratorio, enzimas hepáticas

Evaluación del riesgo de esteatosis/fibrosis hepática: HSI, FLI, TyG, APRI y FIB-4

Hepatic Steatosis index (HSI)

8 x ALT/AST + BMI(+ 2 si diabetes, + 2 si mujer)

Fatty liver index (FLI)

IMC, circunferencia de cintura, triglicéridos, GGT

TyG index

$\ln(\text{glucosa [mg/dL]} \times \text{triglicéridos [mg/dL]})/2$

AST to Platelet Ratio index (APRI)

$[(\text{AST (U/L)}/\text{AST (Upper Limit of normal)})/(\text{Plaquetas} \times 100)]$

Fibrosis-4 (FIB-4)

$\text{Edad (años)} \times \text{AST (U/L)} / [\text{PLT} (10^9/\text{L}) \times \text{ALT}^{1/2} (\text{U/L})]$

FibroScan → evaluación grado rigidez o fibrosis hepática
CAP (Coefficient Attenuated Parameter) → determinación y cuantificación del porcentaje de infiltración de grasa en el hígado.

Análisis de niveles séricos de 276 proteínas



Desarrollo de un modelo predictivo

Algoritmo Boruta **Leave-One-Out Cross Validation (LOOCV)**

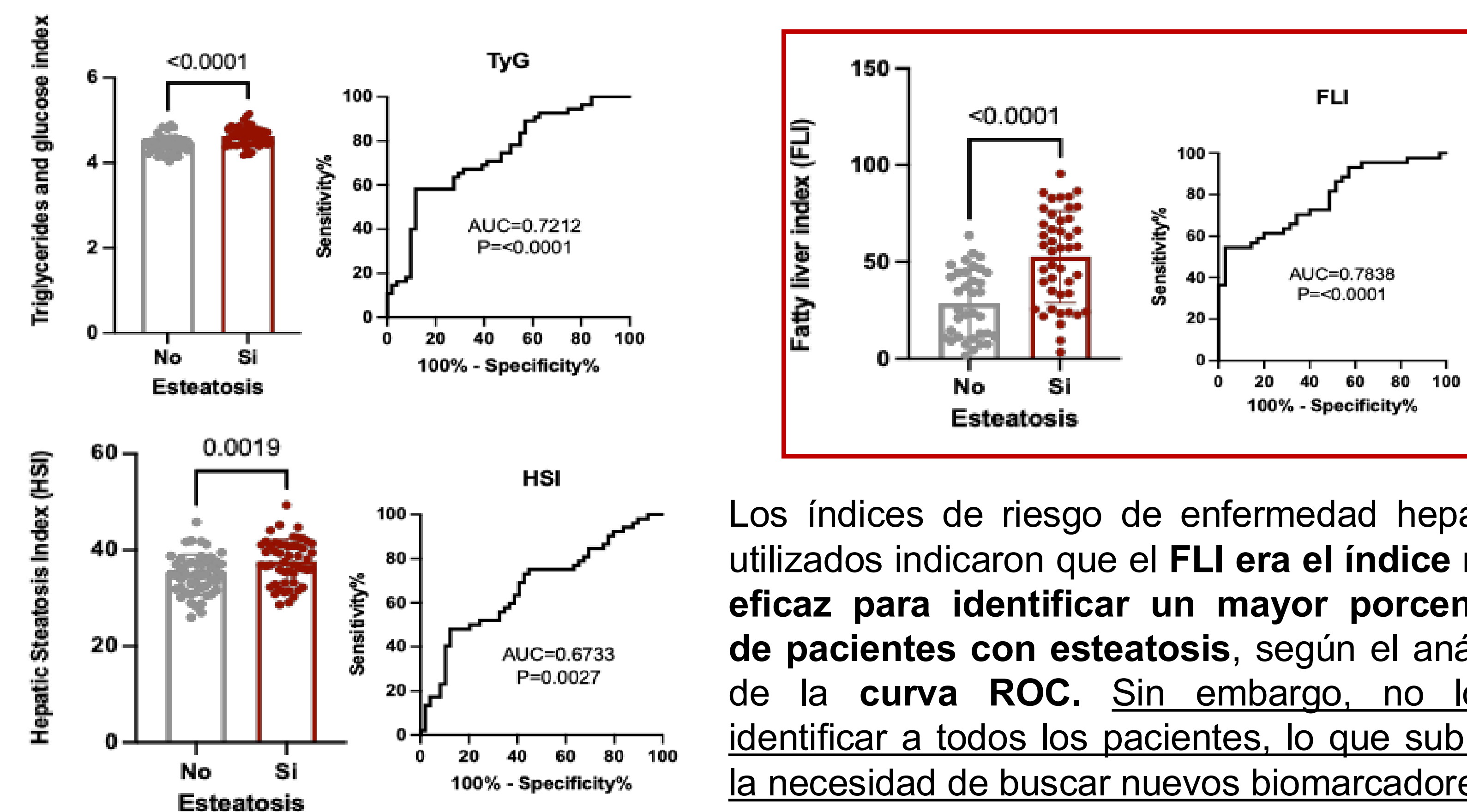
RESULTADOS

1. Características clínico-analíticas de pacientes con Artritis Psoriásica y Artritis Reumatoide

	Healthy donors	RA patients	PsA patients
General parameters			
Female/Male (n/%)	13/1 (100)	33/16 (68)	34/16 (68)
Age (years)	48.33 ± 8.89	51.44 ± 10.44	53.44 ± 10.44
Cholesterol (mmol/L)	1.93 ± 0.38	1.93 ± 0.38	1.93 ± 0.38
LDL (mmol/L)	1.19 ± 0.26	1.19 ± 0.26	1.19 ± 0.26
Triglycerides (mmol/L)	0.84 ± 0.17	0.84 ± 0.17	0.84 ± 0.17
Immunological parameters			
Immunoglobulin G (g/L)	10.50	10.50	10.50
Immunoglobulin M (g/L)	1.80	1.80	1.80
Immunoglobulin A (g/L)	1.80	1.80	1.80
Immunoglobulin E (g/L)	0.05	0.05	0.05
Immunoglobulin D (g/L)	0.05	0.05	0.05
Immunoglobulin F (g/L)	0.05	0.05	0.05
Chemical parameters			
Glucose (mmol/L)	5.00	5.00	5.00
Cholesterol (mmol/L)	1.93	1.93	1.93
LDL (mmol/L)	1.19	1.19	1.19
Triglycerides (mmol/L)	0.84	0.84	0.84
Enzyme activity - inflammatory parameters			
CRP (mg/L)	0.10	0.10	0.10
ESR (mm/h)	0.10	0.10	0.10
IL-6 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-17 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-18 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-22 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-26 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-27 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-28 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-29 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-30 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-31 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-32 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-33 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-34 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-35 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-36 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-37 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-38 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-39 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-40 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-41 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-42 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-43 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-44 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-45 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-46 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-47 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-48 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-49 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-50 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-51 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-52 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-53 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-54 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-55 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-56 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-57 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-58 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-59 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-60 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-61 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-62 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-63 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-64 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-65 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-66 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-67 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-68 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-69 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-70 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-71 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-72 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-73 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-74 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-75 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-76 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-77 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-78 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-79 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-80 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-81 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-82 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-83 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-84 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-85 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-86 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-87 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-88 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-89 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-90 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-91 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-92 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-93 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-94 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-95 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-96 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-97 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-98 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-99 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10
IL-100 (pg/mL)	0.10	0.10	0.10

Los pacientes con **AR y APs** presentaron **baja actividad de la enfermedad (DAS28=2.83 ± 1.43, DAPSA = 11.80 ± 7.36), y duración media de la enfermedad de 4,64 ± 4,80 y, 9,58 ± 6,64 años, respectivamente.**

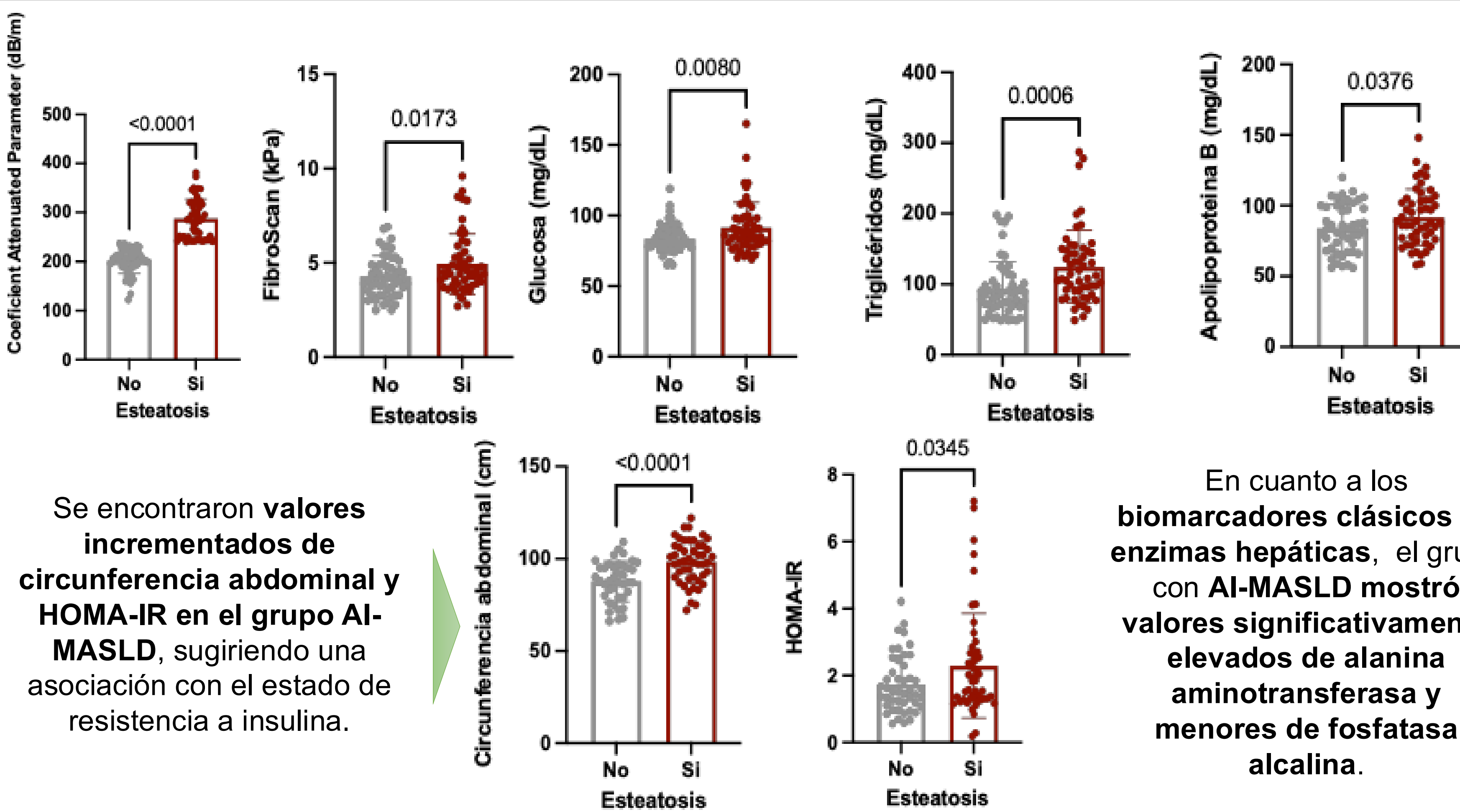
3. Índices de riesgo de enfermedad hepática



2. Estudios de asociación: pacientes **AI** con esteatosis *versus* pacientes **AI** sin esteatosis

El **62,8%** de los pacientes con **AR** y el **45,8%** con **APs** presentaron **esteatosis hepática**, a pesar de la ausencia de obesidad.

La **fibrosis hepática se identificó en el 4,7% y el 12%, respectivamente**, según los análisis mediante FibroScan y CAP.

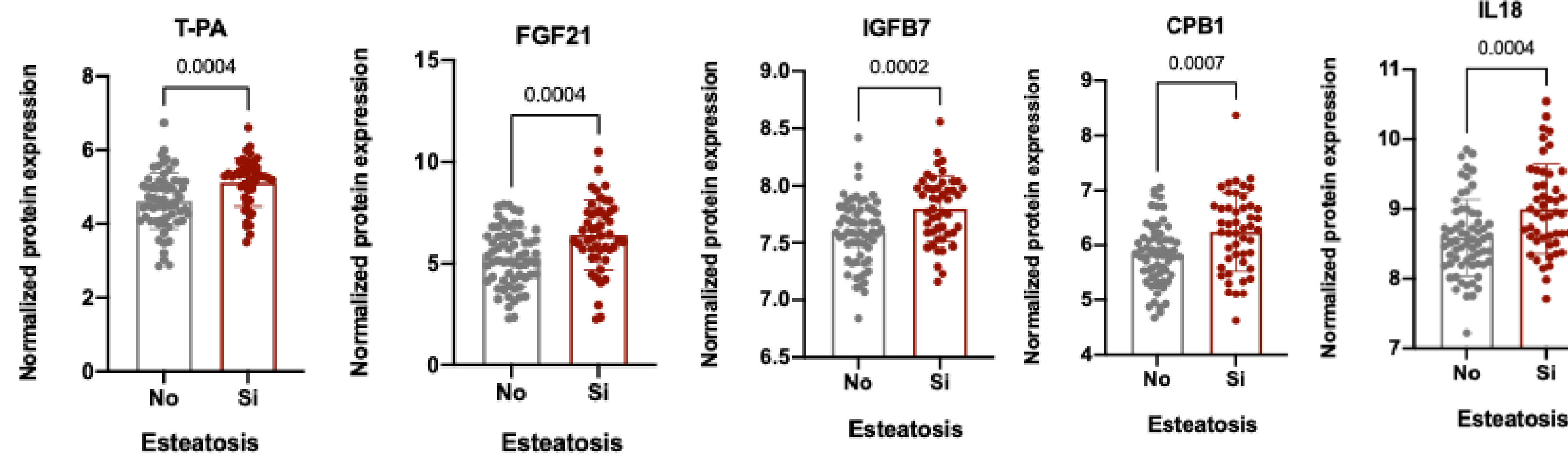


Los pacientes **AI-MASLD** mostraron niveles **más elevados de rigidez hepática (FibroScan)** en comparación con el grupo sin esteatosis, lo que indica un mayor riesgo de desarrollar fibrosis hepática. Asimismo, en este grupo encontramos **mayores niveles de glucosa, triglicéridos y apolipoproteína B.**

En cuanto a los biomarcadores clásicos de enzimas hepáticas, el grupo con **AI-MASLD** mostró valores **significativamente elevados de alanina aminotransferasa y menores de fosfatasa alcalina.**

4. Análisis proteómico en suero

Proteínas alteradas **Pacientes SIN esteatosis vs CON esteatosis**



El **análisis proteómico** reveló una **alteración significativa en los niveles de 5 proteínas en los pacientes con esteatosis** en comparación con aquellos sin esteatosis.

Integración de Datos Proteómicos y Clínicos mediante Machine Learning para la Detección de Esteatosis Hepática

Se generó un modelo mediante *machine learning* compuesto por **3 ratios de proteínas junto con una característica clínica** para el diagnóstico de la esteatosis hepática, logrando una **alta precisión para discriminar entre pacientes con y sin esteatosis (AUC=0.94)**, con una alta sensibilidad (93%) y especificidad.

CONCLUSIONES

- 1) Pacientes con **AR y APs**, sin obesidad, muestran **esteatosis hepática significativa asociada con alteraciones metabólicas**
- 2) La **caracterización proteómica** reveló una **firma sérica distintiva en pacientes con esteatosis**, destacando proteínas como **T-PA y FGF-21** como biomarcadores potenciales
- 3) Nuestros hallazgos respaldan integrar datos proteómicos y variables clínicas para la identificación temprana y estratificación del riesgo en pacientes con esteatosis hepática en AI.

