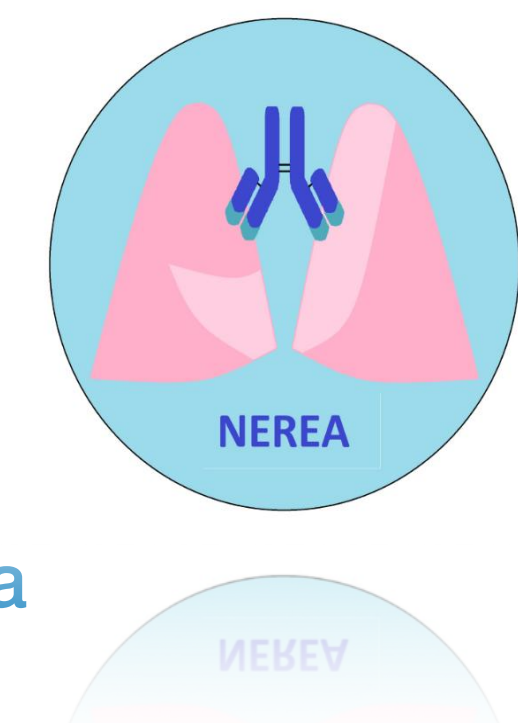


Los cambios en los niveles de Kreb von den Lungen 6 predicen el deterioro funcional en pacientes con enfermedades del tejido conectivo y neumonitis intersticial

Fredeswinda Romero Bueno^{1*}, M^a Carmen Vegas Sánchez^{1&}, Lydia Abásolo Alcázar^{2*}, M^a Jesús Rodríguez Nieto^{1#}, Cristina Vadillo Font^{2*}, M^a Asunción Nieto^{2#}, Laura Cebrián^{3*}, Belén López-Muñiz^{3#}, Jesús Loarce-Martos^{4*}, Juan A Rigual^{4#}, Hilda Godoy^{5*}, Rosalía Laporta^{5#}, Irene Llorente Cubas^{6*}, Gema Bonilla^{7*}, Luis Gómez-Carrera^{7#}, Rosario García-Vicuña^{6*}, Ana Jaureguizar^{4#}, José Luis Morell Hita^{4*}, Claudia Valenzuela^{6#}, Olga Sánchez Pernaute^{1,8*}. Servicios de Reumatología (*), Inmunología (&), Neumología (#). HU Fundación Jiménez Díaz (1), H Clínico S Carlos (2), HU Infanta Leonor (3), H Ramón y Cajal (4), H Puerta de Hierro (5), HU La Princesa (6), HU La Paz (7), Clínica de la Universidad de Navarra (8).



Motivación

La complejidad de las neumonitis intersticiales asociadas a las enfermedades del tejido conectivo (ETC-EPID) hace necesaria la implementación de biomarcadores de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de estos procesos para permitir una estrategia adecuada a cada paciente

Krebs von den Lungen 6 (KL6)

- GP de alto Pm la familia MUCIN1 producida por los neumocitos tipo II
- Valor diagnóstico** para detección de las EPID (incluyendo ETC-EPID/IPAF)
- Predice mortalidad en FPI y algunos subgrupos de ETC-EPID
- Possible marcador de deterioro funcional**

Objetivo

- Estudiar el papel de KL6 como biomarcador y determinar el valor pronóstico de KL6 y de los cambios en los niveles de KL6 en una cohorte de pacientes con ETC-EPID/IPAF en vida real

Hipótesis: papel de KL6 en las ETC-EPID

- El KL6 es sensible al cambio y por tanto podría ser un **marcador de actividad** del proceso / ventana terapéutica
- En ese caso, la **modificación de niveles de KL6** podría considerarse un marcador de **eficacia del tratamiento** / valor pronóstico

Población y diseño del estudio

Cohorte vida real NEREA de pacientes con ETC-EPID

Centros participantes: HCSC, HUFJD, HPH, HIL, HUP, HULP, HRyC, HIS, H120, HUG

Unidades asistenciales multidisciplinares (Neumología/Reumatología)

Registro multicéntrico prospectivo (RedCap)

- Corte transversal: asociación de KL6 con fenotipos clínicos
- Valor predictivo: t de seguimiento tras KL6 ≥ 12 meses
 - Variable de desenlace = Deterioro funcional (caída de ≥ 10% en la FVC a 1-2 años de seguimiento)
- Determinaciones de KL6 mediante Lumipulse®:
 - Al inicio del estudio (iKL6)
 - En los siguientes 6 a 9 meses de seguimiento (sKL6)
- Incremento de KL6:
 - ΔKL6 crudo: sKL6 - iKL6
 - ΔKL6 relativo (ΔKL6%): (sKL6-KL6)/KL6 (%)

Métodos estadísticos

Análisis bivariado:

- Comparaciones entre 2 grupos: prueba de la t, tamaño del efecto con IC95%, OR
- Asociación entre variables cuantitativas: correlaciones de Spearman
- Análisis multivariado: Regresión logística

Pacientes (n = 188)	Media (SD) [mediana] o n (%)
Mujeres	129 (68.6%)
Edad	64.6 ± 11.6 [65.3]
Casos incidentes	98 (52)
Diagnóstico clínico	RA: 29 (15.5) SSc, MCTD, overlaps: 40 (21.4) ARSS/IIM: 15 (8) IPAF: 66 (35.3) SS/SLE: 11 (5.9) undifferentiated, vasculitis: 26 (13.9)
Patrones radiográficos	UIP: 30 (15.9) Probable UIP: 9 (4.8) Possible UIP: 13 (6.9) NSIP: 73 (38.8) OP: 9 (4.8) Undetermined for UIP: 22 (11.7) LIN: 5 (2.7) Peribronchovascular: 3 (1.6) Other: 24 (12.8)
Enfermedad fibrótica	111 (59)

52 (27.7)

Presentación, fisiopatología y evolución heterogéneos

Niveles basales de KL6 (iKL6)

- Los niveles de KL-6 en la primera determinación fueron: 1450 ± 1525 [993].
- El 63% de los pacientes mostraron niveles > 750 IU/ml, y un 39% > 1300 IU/ml
- Los niveles de iKL6 fueron mayores en pacientes con diagnóstico reciente: dif: 532 ± 220 IU/ml [IC95: -965, -98], p 0.017
- Existió una correlación inversa entre los niveles de KL6 y el estado funcional (FVC: r -0.224, p 0.002 DLco: r -0.224, p 0.0025)
- No observamos diferencias significativas en relación con
 - sexo, tabaquismo o edad de presentación
 - diagnósticos clínicos, patrones radiográficos o signos de fibrosis en TAC

Cambios de KL6 (ΔKL6) en el primer año

- Los valores de sKL6 mostraron una tendencia al descenso: ΔKL6: -366 ± 1617 IU/ml (n: 103, ns)
- Esta reducción se observó en casos incidentes y en enfermedad no fibrótica
- No se observaron diferencias en el ΔKL6% en relación con los patrones radiográficos

ΔKL6 y deterioro funcional

- ΔKL6% mostró una correlación inversa con el descenso relativo de la FVC (ΔFVC%) a los 12 meses: r -0.208, p 0.036
- 24 pacientes (23.5%) mostraron deterioro funcional a lo largo de los siguientes 12 a 24 meses
- Hubo una diferencia significativa en el ΔKL6% entre pacientes con enfermedad estable: -6.0 ± 34.1 y los que presentaron deterioro funcional: 14.4 ± 45.8. Dif: - 20.3 ± 8.7 [IC95: -37.6, -3.1] p 0.021
- En el análisis multivariante, el ΔKL6% fue el único predictor de deterioro funcional a 12 o 24 meses en esta cohorte

Conclusión

- Nuestros resultados apoyan el papel de ΔKL6 en la predicción de deterioro funcional en pacientes con ETC-EPID

Referencias:

PA Harris, REDCap Consortium, J Biomed Inform. 2019 May 9. doi: 10.1016/j.jbi.2019.103208

Hong M. Biomed Biomed. 2024 Sep 6;24(5):1105-1116. doi: 10.17305/bb.2024.10368.

Jehn LB. J Clin Med. 2023 Feb 1;12(3):1173. doi: 10.3390/jcm12031173.

Millan-Billi P. Arch Bronconeumol. 2024 Jun;50(6):350-355. doi: 10.1016/j.arbres.2024.03.028.

Wang T. Heliyon. 2024 Mar 8;10(7):e27561. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e27561.

Sieiro Santos C. Semin Arthritis Rheum. 2024 Apr;65:152366. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152366.

Takei R. Respir Investig. 2024 Jan;62(1):44-48. doi: 10.1016/j.resinv.2023.09.003.

Lederer C. Respiration. 2023;102(8):591-600. doi: 10.1159/000531945.

Nieto MA, NEREA Group. Respir Res. 2023 Jan 18;24(1):19. doi: 10.1186/s12931-023-02317-5.

Figuras