

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Valor pronóstico de los niveles plasmáticos de IL13 en pacientes con artritis reumatoidea y enfermedad pulmonar intersticial: estudio de cohorte prospectiva

Prognostic value of IL13 plasmatic levels in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: a prospective cohort study

Francisco Paulin¹, Natalia Zamora², Dora Lombardi³, Fernando Erra Díaz⁴, Matías Perli⁵, Ana Lizarraga⁶, Martín Fernández³, María Laura Alberti³, Fabián Caro³, Leandro Fassola³, Jorge Geffner^{4,5}

RESUMEN

Introducción: el objetivo de este estudio fue analizar la relación entre los valores de IL13 y su pronóstico en pacientes con artritis reumatoidea (AR) y enfermedad pulmonar intersticial (EPI).

Materiales y métodos: estudio de cohorte prospectiva. Se midió IL13 en suero y se dividió la cohorte en dos grupos con la mediana de IL13 como punto de corte. Se estudió el tiempo hasta una caída de la capacidad vital forzada (CVF) mayor o igual al 5% con el método de Kaplan Meier (KM) y regresión de Cox.

Resultados: se incluyeron 47 pacientes. La media (DE) de tiempo de seguimiento fue de 12,7 (12,5) meses. El estimador de KM a 15 meses fue de 0,48 (IC 95% 0,13-0,76) en el grupo con valores elevados de IL13 y de 0,86 (IC 95% 0,54-0,93) en el otro grupo ($p=0,037$). En el análisis de Cox multivariado los valores elevados de IL13 se asociaron con una caída de la CVF mayor o igual al 5% en el seguimiento (HR 17.64 [IC 95% 1,89-164,1] $p=0,012$).

Conclusiones: los valores elevados de IL13 se asociaron con peor evolución funcional en esta cohorte prospectiva de pacientes con AR y EPI.

¹ Consultorio de Compromiso Pulmonar en Enfermedades Reumáticas, Hospital Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Hospital Regional San José, Pergamino, Provincia de Buenos Aires, Argentina

³ Hospital María Ferrer, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁴ Instituto de Investigación Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS), Universidad de Buenos Aires-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (UBA-CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ Cátedra de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁶ Organización Médica de Investigación, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: artritis reumatoidea; enfermedad pulmonar intersticial; IL13; biomarcadores.

Revista Argentina de Reumatología
2022; Vol. 33 (215-222)

ABSTRACT

Contacto del autor: Francisco Paulin
E-mail: francisco_paulin@yahoo.com.ar
Fecha de trabajo recibido: 27/10/22
Fecha de trabajo aceptado: 18/12/22

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Key words: rheumatoid arthritis; interstitial lung disease; IL13; biomarkers.

Introduction: the aim of our study was to analyze the relationship between the concentrations of IL13 in serum and the prognosis of interstitial lung disease (ILD) in rheumatoid arthritis (RA) patients.

Materials and methods: we conducted a prospective cohort study. We measured IL13 levels in serum. Patients were divided in two groups using the median of IL13 value as cut off point. Time to a decline of 5% or more in FVC% from basal measurement was estimated using Kaplan Meier method. Univariate and multivariate Cox models were applied.

Results: we included 47 patients. The mean (SD) time of follow-up was 12.7 (12.5) months. The Kaplan Meier estimator at 15 months was 0.48 (CI 95% 0.13-0.76) in the group with higher values of IL13, and 0.86 (CI95% 0.54-0.93) in the other group ($p=0.037$). In the Cox multivariate analysis, the values of IL13 were significantly associated with a decline of 5% or more in FVC% in the follow-up (HR 17.64 [CI 95% 1.89-164.1] $p=0.012$).

Conclusions: our results indicate that patients with higher values of IL13 in serum presented higher decline in FVC% during their follow-up.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoidea (AR) tiene una prevalencia de aproximadamente del 0,4-1,3%¹. Esta enfermedad puede afectar el pulmón de diversas formas, incluyendo el compromiso de la vía aérea, hipertensión pulmonar, derrame pleural y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)². La EPI es la más severa de estas y afecta al 12-40% de los pacientes con AR, según el método utilizado para su detección, con gran impacto en el pronóstico y en la calidad de vida^{3,4}. Los pacientes con AR y EPI presentan una mortalidad tres veces mayor que aquellos sin EPI, siendo esta la complicación responsable del 7% de las muertes en personas con AR^{5,6}. La mediana de sobrevida varía entre 3,2 y 6,6 años según el patrón tomográfico y/o histológico hallado⁷. Los biomarcadores son moléculas medibles en diferentes fluidos corporales, capaces de brindar información clínicamente relevante como, por ejemplo, pronóstica o de otro tipo. Se han estudiado diferentes en EPI asociada a AR, aunque su aplicabilidad clínica aún no se ha establecido^{8,9}.

La IL13 es una citoquina producida principalmente por linfocitos del perfil Th2, que juega un rol relevante en la reparación y la fibrosis de tejidos luego de un fenómeno inflamatorio¹⁰. Esta función se debe a su capacidad para activar al fibroblasto a través de receptores específicos¹¹. De esta forma, el fibroblasto se diferencia a miofi-

broblasto, incorporando la capacidad de producir mayores cantidades de matriz extracelular, con la consecuente fibrosis y pérdida de la función del órgano¹². El balance entre inflamación y reparación depende de la relación entre los perfiles Th1 (que favorecen la inflamación) y el perfil Th2¹³. En este contexto, la IL13 podría representar un puente entre el daño inmunomediado y la fibrosis de los tejidos. En consecuencia, esta citoquina tendría un rol en el desarrollo de la EPI, especialmente en presencia de enfermedades autoinmunes, lo cual la convierte en un potencial biomarcador para este contexto clínico específico¹⁴.

El perfil linfocitario Th2 no está involucrado directamente en la patogenia del daño articular en la AR. Por el contrario, el perfil Th1 y sus citoquinas (TNF alfa, IL 6, etc.) parecieran mediar el daño sinovial¹⁵. Sin embargo, dado el diferente comportamiento que presenta la AR en ambos sitios, con predominio del fenómeno fibrótico en el pulmón, es posible sostener la hipótesis según la cual la IL13 jugaría un rol relevante en su génesis.

Sobre la base de estas especulaciones fisiopatológicas, y dado que hasta la fecha no se publicaron estudios que evalúen el desempeño de la IL13 como biomarcador pronóstico en la EPI-AR, diseñamos un estudio para conocer la relación entre las concentraciones de IL13 en suero, y la severidad y pronóstico de la EPI en pacientes con AR.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se desarrolló un estudio de cohorte prospectiva. Se incluyeron, de forma consecutiva, pacientes con diagnóstico de EPI asociada a AR evaluados en un consultorio especializado en EPI, entre enero de 2017 y diciembre de 2018. El diagnóstico de AR se estableció según los criterios del *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR 2010), mientras que el de EPI se realizó mediante la valoración por tomografía computada de alta resolución (TACAR) de un especialista en imágenes con experiencia en EPI¹⁶. Se realizaron pruebas de función pulmonar, evaluación de la enfermedad articular y extracción de sangre para la medición de factor reumatoideo (FR), anti-CCP e IL13.

La TACAR se analizó por un único lector que la clasificó como neumonía intersticial usual (NIU), NIU posible o inconsistente con NIU de acuerdo con el consenso intersocietario de 2011¹⁷. Asimismo, se calculó el score propuesto por Goh et al. para estimar la extensión de la EPI (extensión total, inflamación y fibrosis)¹⁸. Se estudiaron la capacidad vital forzada (CVF) y la difusión de monóxido de carbono (DLCO) utilizando las recomendaciones de las sociedades de referencia^{19,20}. La actividad de la enfermedad articular se midió con el *Disease Activity Score 28* (DAS28)²¹. Los valores séricos de IL13 se midieron con el *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes (Legend Max Human ELISA kit, Bio Legend). El FR se midió con nefelometría y el anti-CCP con ELISA CCP2. Se registraron los tratamientos recibidos durante un período de al menos un mes.

Los resultados se expresaron mediante media y desvío estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC) según su distribución en el caso de las variables continuas. Las variables categóricas se resumieron mediante frecuencia absoluta y porcentaje. Para las comparaciones se utilizaron T-test, test de Mann Whitney, test exacto de Fisher y χ^2 .

La cohorte se dividió en dos grupos utilizando la mediana de los valores de IL13 como punto de corte, y se compararon variables clínicas, demográficas, funcionales y tomográficas entre los pacientes cuyos valores de IL13 se encontraban por encima de la mediana, y aquellos con valores más bajos.

Se analizó la evolución funcional de los pacientes con el método de Kaplan Meier (KM) para estimar el tiempo en meses hasta una caída de la CVF mayor o igual al 5%. De este análisis se excluyeron a aquellos con un tiempo de seguimiento menor de los 3 meses por ser este el período mínimo de seguimiento que permite estimar la evolución funcional de la enfermedad. Se estudió la tasa de eventos a 15 meses en ambos grupos con el estimador de KM y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se compararon ambos grupos con *log rank test*. Se aplicó un modelo de Cox para el análisis de regresión univariado y multivariado con los valores de IL13 como primera variable independiente. En el análisis multivariado se incluyeron la CVF%, el score de Goh total, el patrón de NIU en TACAR, el tabaquismo y el DAS28 por considerarse variables que podrían confundir la relación entre el evento de interés y la principal variable de predictora (IL13). Se reportaron los HR crudos y ajustados con sus IC 95%. Se consideró significativo un valor de p menor o igual a 0,05.

Se estimó el tamaño muestral para el objetivo principal. Para aplicar un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con un error alfa de 0,05, un poder del 80%, un HR considerado clínicamente significativo de 0,5, se obtuvo un tamaño muestral de 23 pacientes por grupo (46 en total).

El estudio lo aprobó el Comité de Ética de nuestra institución. Los pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar. El manuscrito se redactó según las recomendaciones de la iniciativa STROBE para el reporte de estudios observacionales²².

RESULTADOS

Se incluyeron 47 pacientes, de los cuales 28 (59,5%) eran mujeres. Sus características generales se muestran en la Tabla 1. La media (DE) de edad fue de 63,03 (10) años. Treinta y un pacientes eran tabaquistas activos o extabaquistas (65,9%). La mediana (RIC) de tiempo desde el comienzo de la disnea fue de 6 (3-12) meses. Los pacientes tuvieron una media (DE) de tiempo de seguimiento de 12,7 (12,5) meses. La mediana (RIC) de niveles plasmáticos de IL13 fue de 141,58 pg/ml (105,4-217). Un solo paciente falleció (2,13%).

Con respecto a la enfermedad articular, la mediana (RIC) de DAS28 fue de 3,49 (2,5-4,5). En relación al laboratorio inmunológico, 41/43

pacientes (95,3%) presentaron FR positivo y 45/46 (97,8%) anti-CCP positivo. En relación al tratamiento, 12 pacientes habían recibido metotrexato (26%), 13 (28%) leflunomida, seis (13%) sulfasalazina, siete azatioprina (14,8%), cinco micofenolato mofetil (10,8%), uno ciclofosfamida (2,1%), cinco abatacept (10,8%), cuatro rituximab (8,5%) y dos (4,3%) agentes anti-TNF (uno certolizumab y otro adalimumab).

La media (DE) de CVF% fue de 76,76 (19,51) y la mediana (RIC) de DLCO% de 57 (38-77). Presentaron un patrón típico de NIU en la TACAR 16 pacientes (34%), 11 (23%) un patrón de NIU posible y 20 (42,5%) un patrón inconsistente con NIU. La mediana (RIC) de extensión en TACAR medida con el score de Goh total fue de 19% (12-28).

Se compararon las características clínicas, tomográficas, funcionales y serológicas entre los pacientes con valores de IL13 por encima y por debajo de la mediana y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1).

Se estudió el valor pronóstico de los niveles plasmáticos de IL13 analizando el tiempo en meses hasta una caída de la CVF igual o mayor al 5%. Este análisis no pudo realizarse en 13 pacientes (27%) por pérdida en el seguimiento. Se compararon las características basales de este grupo de pacientes con las de aquellos que sí pudieron completar el seguimiento para estimar si la pérdida de seguimiento podría estar asociada a una enfermedad más severa. Se encontró que los pacientes con pérdida en el seguimiento tuvieron similares valores basales de IL13 (mediana [RIC] 152,4 [108,7-217] vs. 138,7 [105,4-216,9]; $p=0,83$), CVF% (mediana [RIC] 58 [41-107] vs. 76 [63-93], $p=0,41$), y DAS28 (mediana [RIC] 3,35 [2,45-4,08] vs. 3,65 [2,79-4,61]; $p=0,31$) que aquellos que completaron el seguimiento.

Finalmente, se incluyeron 34 pacientes en el

análisis del tiempo a una caída de la CVF mayor o igual al 5% (17 del grupo con valores plasmáticos más altos y 17 del grupo con valores más bajos de IL13). Estos grupos no mostraron diferencias significativas en cuanto a la media (DE) de edad (61,3 [2,2] vs. 63,8 [3,02]; $p=0,50$), sexo femenino (70,5 vs. 52,9; $p=0,29$), patrón de NIU en TACAR (64,7 vs. 64,7; $p=1$), mediana (RIC) de score de Goh total (20 [18-30] vs. 16 [12-28]; $p=0,64$), media (DE) de CVF% (73,8 [3,4] vs. 76,2 [4,7]; $p=0,68$), ni mediana (RIC) de DAS28 (3,81 [2,37-4,62] vs. 3,61 [3,19-4,56] $p=0,67$). Se encontraron seis eventos en el primer grupo y dos en el segundo. El estimador de KM a 15 meses fue de 0,48 (IC 95% 0,13-0,76) en el primer grupo y de 0,86 (IC 95% 0,54-0,93) en el segundo ($p=0,037$) (Figura 1). El análisis univariado y multivariado mediante regresión de Cox se muestra en la Tabla 2. Luego de ajustar por posibles confundidores, los valores más altos de IL13 se asociaron significativamente con una mayor declinación de la CVF% en el seguimiento (HR 5,71 [IC 95% 1,11-29,33] $p=0,037$).

Independientemente de los valores de IL13 plasmáticos, se analizó el impacto del tratamiento en la evolución funcional. Se agruparon a los pacientes que habían recibido abatacept y/o rituximab, dado que son los dos fármacos que cuentan con mayor evidencia como tratamiento del componente pulmonar de la enfermedad, y se compararon con aquellos que habían recibido otros tratamientos. El abordaje estadístico fue el mismo que se empleó para estudiar el rol pronóstico de la IL13 (tiempo a una caída mayor o igual al 5% del a CVF%). No se halló una asociación estadísticamente significativa entre haber recibido alguno de estos fármacos y haber presentado una mejor evolución funcional [HR 0,52 (IC 95% 0,06-4,2; $p=0,54$).

Tabla 1: Características generales de la cohorte de pacientes con artritis reumatoidea y enfermedad pulmonar intersticial. Comparación entre pacientes con niveles mayores y menores de IL13.

	Total (n=47)	Altos valores de IL13 (n=24)	Bajos valores de IL13 (n=23)	p valor
Edad, media (DE)	63,04 (2,04)	63,41 (1,78)	62,65 (2,38)	0,79
Sexo femenino, n (%)	28 (59,5)	16 (66,6)	12 (52,1)	0,31
Tabaquismo, n (%)	31 (65,9)	16 (66,6)	15 (65,2)	0,91
Meses de disnea, mediana (RIC)	6 (3-12)	6 (2-11)	5 (3-12)	0,74
NIU en TACAR, n (%)	16 (34)	8 (33,3)	8 (34,7)	0,91
Goh total*, mediana (RIC)	19 (12-28)	20 (12,5-28)	16 (12-28)	0,70
Goh fibrosis, mediana (RIC)	16 (6-22)	16,1 (6,7-20,3)	14,8 (4-24,4)	0,74
Goh inflamación, mediana (RIC)	3,4 (1,2-8)	2,1 (0,9-5,4)	4,2 (1,4-10,6)	0,34
CVF%, media (DE)	76,76 (19,5)	78,06 (18,5)	75,61 (22,2)	0,73
DLCO%, mediana (RIC)	57 (38-77)	58 (34-87)	56 (43-63)	0,91
DAS28, mediana (RIC)	3,49 (2,52-4,56)	3,39 (2,4-4,41)	3,64 (3,15-4,57)	0,19
ESD, mediana (RIC)	35 (24-55)	33,5 (23,5-58)	35 (24-55)	0,75
Anti-CCP, n (%)	45 (97,8)	23 (95,8)	22 (100)	0,33

*Se refiere a la extensión porcentual del compromiso TACAR mediante el score propuesto por Goh.

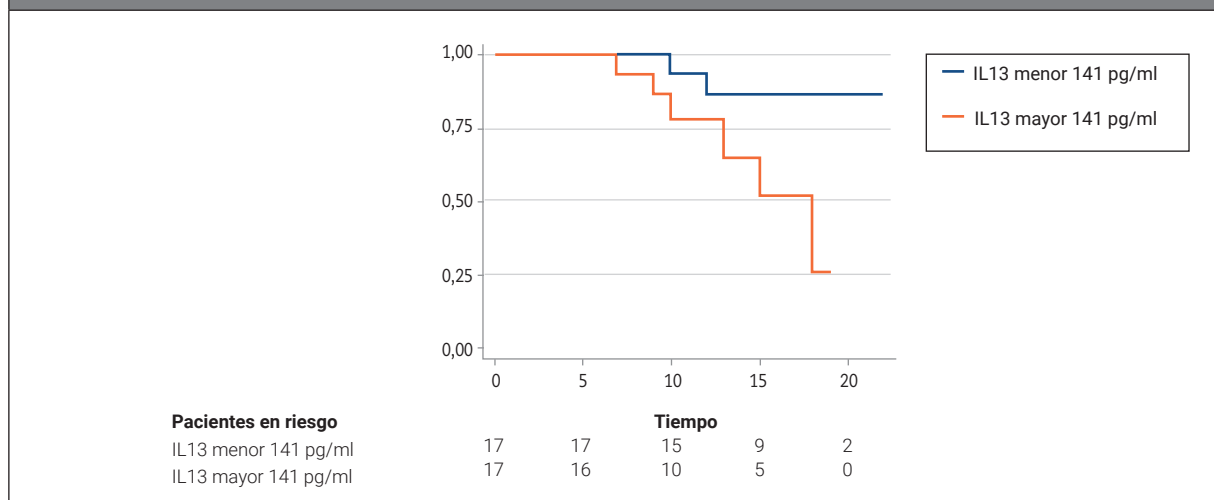
DE: desvío estándar; RIC: rango intercuartílico; NIU: neumonía intersticial usual; TACAR: tomografía computada de alta resolución; CVF: capacidad vital forzada; DLCO: difusión de monóxido de carbono; DAS28: Disease Activity Score 28; ESD: velocidad de eritrosedimentación.

Tabla 2: Análisis de regresión de Cox univariado y multivariado para el tiempo hasta una caída de la CVF% mayor o igual al 5% en la cohorte de pacientes con artritis reumatoidea y enfermedad pulmonar intersticial.

Variable	HR crudo (IC 95%)	p valor	HR ajustado (IC 95%)	p valor
Niveles altos de IL13	4,69 (0,94-23,48)	0,059	17,64 (1,89-164,1)	0,012
DAS28	0,99 (0,62-1,59)	0,99	0,89 (0,51-1,55)	0,69
CVF%	1,03 (0,99-1,07)	0,134	1,04 (0,99-1,09)	0,076
Score de Goh total	0,98 (0,92-1,04)	0,55	0,98 (0,89-1,07)	0,67
Tabaquismo	0,6 (0,14-2,42)	0,43	0,164 (0,02-1,1)	0,063
NIU	0,73 (0,14-3,69)	0,71	1,35 (0,22-8,31)	0,74

DAS28: Disease Activity Score 28; CVF: capacidad vital forzada; NIU: neumonía intersticial usual.

Figura 1: Gráfico de Kaplan Meier que muestra el tiempo en meses hasta una caída de la capacidad vital forzada mayor o igual al 5% de acuerdo con los niveles plasmáticos de IL13 en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoidea.



DISCUSIÓN

Se presentan los resultados de un estudio de cohorte prospectiva diseñado para conocer la relación entre los valores plasmáticos de IL13, y la severidad y el pronóstico en pacientes con AR y EPI. Nuestros resultados muestran que aquellos pacientes con valores más altos de IL13 tienen una peor evolución funcional, con una mayor declinación de la CVF% en el seguimiento. No encontramos diferencias en la severidad basal de la enfermedad entre pacientes con valores diferentes de IL13, aunque podría deberse a un poder insuficiente.

Las principales citoquinas involucradas en la patogenia de la AR son el TNF alfa, la IL 6 y la IL 1¹⁵. Debido a su capacidad para activar el macrófago y otras células de la inmunidad innata, estas citoquinas conducen a la inflamación y el daño articular. Si bien estos mecanismos son centrales en la génesis del daño articular, el desarrollo de la EPI pareciera seguir un camino diferente. En primer lugar, los infiltrados y las células inflamatorias halladas en el parénquima pulmonar (plasmocitos, linfocitos y folículos linfoides) son muy distintos de los que pueden observarse en el tejido sinovial de estos pacientes (macrófagos, neutrófilos, sinoviocitos tipo fibroblasto, etc.), evidenciando que no serían los actores de la inmunidad innata, sino los de la inmunidad adaptativa los que en mayor medida contribuyen a la inflamación del parénquima pulmonar^{23,24}. Por otro lado, el proceso de reparación exagerada que sucede en el intersticio pulmonar, con activación del fibroblasto y el depósito de grandes cantidades de matriz extracelular, no ocurre a nivel articular⁷.

La expresión clínica de estas diferencias -en cuanto a los mecanismos involucrados en ambas manifestaciones de la AR- es la pobre correlación que existe entre ambos tipos de compromiso (pulmonar y articular)²⁵. Tomando como base estas consideraciones fisiopatológicas, decidimos investigar como posible biomarcador a un mediador humoral que pudiera representar un *link* entre la activación de la inmunidad adaptativa y el fenómeno fibrótico en EPI asociada a AR.

La IL13 es una citoquina que pertenece al perfil Th2 y es capaz de activar el fibroblasto a miofibroblasto, el cual a través de la expresión de alfa actina del músculo liso desarrolla capacidad contráctil, a la vez que incorpora la

capacidad de sintetizar y depositar grandes cantidades de matriz extracelular^{10,11}. Su efecto profibrótico pareciera estar mediado en parte por su capacidad para activar al TGF-B, aunque también por acción directa a través de receptores específicos¹⁰. Por lo anteriormente mencionado, la IL13 se ha propuesto como un poderoso mediador de fibrosis, en especial en el contexto de reparación posterior a un fenómeno inflamatorio^{13,26,27}. Habitualmente, una vez establecido el fenómeno inflamatorio, un cambio en la respuesta inmune desde el perfil Th1 al perfil Th2 conduce a un freno a la inflamación e inicia la reparación del tejido¹³. Citoquinas del perfil Th2, especialmente la IL13, resultan fundamentales en este cambio de perfil linfocitario. Este fenómeno se estudió en enfermedades extrapulmonares como la esquistosomiasis, así como en patologías pulmonares como el asma bronquial, en la cual la IL13 juega un rol central en el remodelado y en la fibrosis bronquiolar^{28,29}. En la esclerosis sistémica, la IL13 demostró estar relacionada con el desarrollo de fibrosis cutánea y pulmonar¹¹. Finalmente, se sabe que en la actualidad la IL13 está involucrada en la patogenia de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), siendo un potencial blanco para tratamientos dirigidos³⁰. Dada esta evidencia, decidimos estudiar a la IL13 como un posible factor pronóstico en la EPI asociada a AR. Nuestros resultados parecen apoyar esta hipótesis. Un estudio publicado recientemente apoya el rol de la IL13 como indicador de severidad en este contexto clínico, aunque no abordó su rol como marcador pronóstico³¹.

Dado que los pacientes con EPI asociada a AR y valores elevados de IL13 presentan peor pronóstico, es válido proponer que el bloqueo de la IL13 podría resultar beneficioso en estos casos. Un anticuerpo monoclonal anti IL13 se estudió con éxito para el tratamiento de la dermatitis atópica, aunque hasta la fecha no se han desarrollado estudios en el contexto de EPI asociada a AR³². Sin embargo, existe un grupo de drogas utilizadas ampliamente en el tratamiento de la AR con la capacidad de inhibir la cascada intracelular que sigue a la unión de la IL13 a su receptor de membrana. La IL13, al igual que otras citoquinas, utiliza la vía de JAK/STAT (especialmente JAK1 y JAK 3) para mediar sus acciones a nivel intracelular³³. Los inhibidores de JAK, como el tofacitinib, bari-

citinib y upadacitinib, han sido aprobados para el tratamiento de la AR y son capaces de bloquear estas quinasas (especialmente JAK1)^{34,35}. En consecuencia, estos agentes aparecen como una opción interesante para el tratamiento de pacientes con AR y EPI, no solo por su habilidad para frenar el fenómeno inflamatorio, sino por su potencial efecto antifibrótico. En consonancia con estos datos, un estudio demostró una baja incidencia de EPI en pacientes con AR tratados con tofacitinib comparados con placebo³⁶.

Este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, si bien el trabajo se desarrolló de forma prospectiva, el seguimiento no pudo realizarse en una proporción importante de pacientes, lo cual pudo haber sesgado los resultados. Con respecto al seguimiento, es importante aclarar que, si bien se estandarizó en el protocolo, no fue posible realizarlo a intervalos regulares en todos los pacientes, lo cual se vincula a la naturaleza observacional del estudio. En segundo lugar, para establecer una relación entre el pronóstico y los valores de IL13 hubiera sido interesante repetir la determinación de IL13 luego del seguimiento para determinar el impacto del cambio en los valores plasmáticos de IL13 en la evolución de la CVF. En tercer lugar, no pudo alcanzarse el tamaño muestral calculado inicialmente, aunque finalmente esto no fue un obstáculo para demostrar la asociación entre los valores plasmáticos de IL13 y la caída de la CVF%, pero sí podría haber generado falta de poder para obtener resultados más precisos. Finalmente, el estudio se realizó en un centro único, con el consecuente riesgo de sesgo de selección.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio es el primero en analizar el rol de la IL13 en pacientes con AR y EPI, y aporta datos que, de confirmarse, podrían tener implicancias pronósticas y terapéuticas. Sin embargo, consideramos que nuestros resultados deben ser validados por otros estudios prospectivos, con mayor cantidad de pacientes, idealmente multicéntricos.

BIBLIOGRAFÍA

- Rooney BK, Silman AJ. Epidemiology of the rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:91-7. doi: 10.1097/00002281-199903000-00002.
- Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 1998;19:667-85. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70109-x.
- Zou Y-Q, Li Y-S, Ding X-N, Ying Z-H. The clinical significance of HRCT in evaluation of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a report from China. *Rheumatol Int* 2012;32:669-73. doi: 10.1007/s00296-010-1665-1.
- Richman NC, Yazdany J, Graf J, Chernitskiy V, Imboden JB. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis in a multiethnic cohort of predominantly Hispanic and Asian patients. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:92-7. doi: 10.1097/MD.0b013e318289ce01.
- Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernández-Pérez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis. Interstitial lung disease associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:372-8. doi: 10.1164/rccm.201004-0622OC.
- Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1583-91. doi: 10.1002/acr.21986.
- Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Uden JH Van, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010;35:1322-8. doi: 10.1183/09031936.00092309.
- Chen J, Doyle TJ, Liu Y, Aggarwal R, Wang X, Shi Y, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:28-38. doi: 10.1007/s11926-017-0701-5.
- Doyle TJ, Patel AS, Hatabu H, Nishino M, Wu G, Osorio JC, et al. Detection of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1403-12. doi: 10.1164/rccm.201411-1950OC.
- Kaviratne M, Hesse M, Leusink M, Cheever AW, Davies SJ, McKerrow JH, et al. IL-13 activates a mechanism of tissue fibrosis that is completely TGF- β independent. *J Immunol* 2004;173:4020-9. doi: 10.4049/jimmunol.173.6.4020.
- Sivakumar P, Ntoliou P, Jenkins G, Laurent G. Into the matrix: targeting fibroblasts in pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18(5):462-9. doi: 10.1097/MCP.0b013e328356800f.
- Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis: an integral model. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1161-72. doi: 10.1164/rccm.201312-2221PP.
- Wynn TA. Fibrotic disease and the TH1/TH2 paradigm. *Nat Rev Immunol* 2004;4:583-94. doi: 10.1038/nri1412.
- Paulin F, Doyle TJ, Fletcher EA, Ascherman DP, Rosas IO. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: Shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms. *Rev Invest Clin* 2015;67:280-6.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL.

18. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-54. doi: 10.1164/rccm.200706-877OC.
19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319-38. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
20. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720-35. doi: 10.1183/09031936.05.00034905.
21. Wells G, Becker J-C, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):954-60. doi: 10.1136/ard.2007.084459.
22. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Directrices para comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit* 2008;22:144-50. doi: 10.1157/13119325.
23. Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, Gaxiola M, Selman M, Randall TD. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2006;116:3183-94. doi: 10.1172/JCI28756.
24. Tak PP, Bresnihan B. The pathogenesis and prevention of joint damage in rheumatoid arthritis: Advances from synovial biopsy and tissue analysis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2619-33. doi: 10.1002/1529-0131(200012)43:12<2619::AID-ANR1>3.0.CO;2-V.
25. Paulin F, Mercado JF, Fernández ME, Caro FM, Alberti ML, Fassola LA. Correlation between lung and joint involvement in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A cross-sectional study. *Rev Investig Clin* 2018;70:76-81. doi: 10.24875/RIC.18002474.
26. Chun-Geun Lee, Homer RJ, Zhu Z, Lanone S, Wang X, Kotliansky V, et al. Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor β 1. *J Exp Med*. 2001;194:809-21. doi: 10.1084/jem.194.6.809.
27. Sarwar M, Samuel CS, Bathgate RA, Stewart DR, Summers RJ. Enhanced serelaxin signalling in co-cultures of human primary endothelial and smooth muscle cells. *Br J Pharmacol*. 2016;173(4):484-96. doi: 10.1111/bph.13371.
28. Ferreira R de CDS, Montenegro SML, Domingues ALC, Bandeira AP, Silveira CADM, Leite LAC, et al. TGF beta and IL13 in schistosomiasis mansoni associated pulmonary arterial hypertension; a descriptive study with comparative groups. *BMC Infect Dis*. 2014;14:1-7. doi.org/10.1186/1471-2334-14-28229.
29. Nakamura Y, Suzuki R, Mizuno T, Abe K, Chiba S, Horii Y, et al. Therapeutic implication of genetic variants of IL13 and STAT4 in airway remodelling with bronchial asthma. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:1152-61. doi: 10.1111/cea.12710.
30. Wijsenbeek MS, Kool M, Cottin V. Targeting interleukin-13 in idiopathic pulmonary fibrosis: From promising path to dead end. *Eur Respir J* 2018;52(6). doi: 10.1183/13993003.02111-2018.
31. Hussein MS, El-Barbary AM, Nada DW, Gaber RA, Elkhalafy RM, Aboelhawa MA. Identification of serum interleukin-13 and interleukin-13 receptor subunit expressions: Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Int J Rheum Dis* 2021;24:591-598. doi: 10.1111/1756-185X.14084.
32. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Taieb A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol* 2018 May;78:863-871. doi:10.1016/j.jaad.2018.01.017.
33. Seyfizadeh N, Seyfizadeh N, Gharibi T, Babaloo Z. Interleukin-13 as an important cytokine: A review on its roles in some human diseases. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2015;62(4):341-78. doi: 10.1556/030.62.2015.4.2.
34. Dhillon S. Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2017;77:1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9.
35. Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2018;78:761-72. doi.org/10.1007/s40265-018-0908-4.
36. Citera G, Mysler E, Madariaga H, Cardiel MH, Castañeda O, Richette P, et al. Low interstitial lung disease event rate in patients with rheumatoid arthritis: pooled post hoc analysis of data from the tofacitinib clinical development program. *Arthritis Rheumatol* 2017;42:23-6.