

La actividad de la enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide está más fuertemente asociada con IL-1ra que con IL-6

Cristina Almeida¹, Juan Carlos Quevedo-Abeledo¹, Vanesa Hernández-Hernández^{3,2}, Antonia de Vera-González³, Alejandra Gonzalez-Delgado⁴, Miguel Ángel González-Gay^{6,7}, Iván Ferraz-Amaro^{2,7}

1. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria, Spain; 2. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain; 3S. erificio de Laboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain; 4. Cardiovascular Pathophysiology and Genomics Research Unit, School of Physiology, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; 5. Division of Rheumatology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain; 6. Epidemiology, Genetics and Atherosclerosis Research Group on Systemic Inflammatory Diseases, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain; 7. Departamento de Medicina Interna, Universidad de La Laguna, Tenerife, Spain.

INTRODUCCIÓN

La concentración de antagonista del receptor de interleuquina1 (IL-1ra) refleja y es proporcional a la producción de IL-1. Tanto la IL-1 como la IL-6 están implicadas en la patogenia de la artritis reumatoide (AR). Sin embargo, la relación de los niveles séricos de estas dos citoquinas entre sí en pacientes con AR no se comprende bien. En este estudio, nuestro objetivo fue analizar la posible correlación entre IL-1ra e IL-6 en pacientes con AR, y cómo ambas se relacionan con la actividad inflamatoria de la enfermedad.

OBJETIVOS

Analizar la posible correlación entre IL-1ra e IL-6 en pacientes con AR y cómo ambas se relacionan con la actividad inflamatoria de la enfermedad.

MÉTODOS

Los niveles de IL-6 e IL-1ra se midieron en 407 pacientes con AR. Se realizaron regresiones lineales y correlaciones parciales para analizar la relación entre ambas citoquinas y su asociación con las características de la AR.

RESULTADOS

Datos demográficos y relacionados con enfermedades

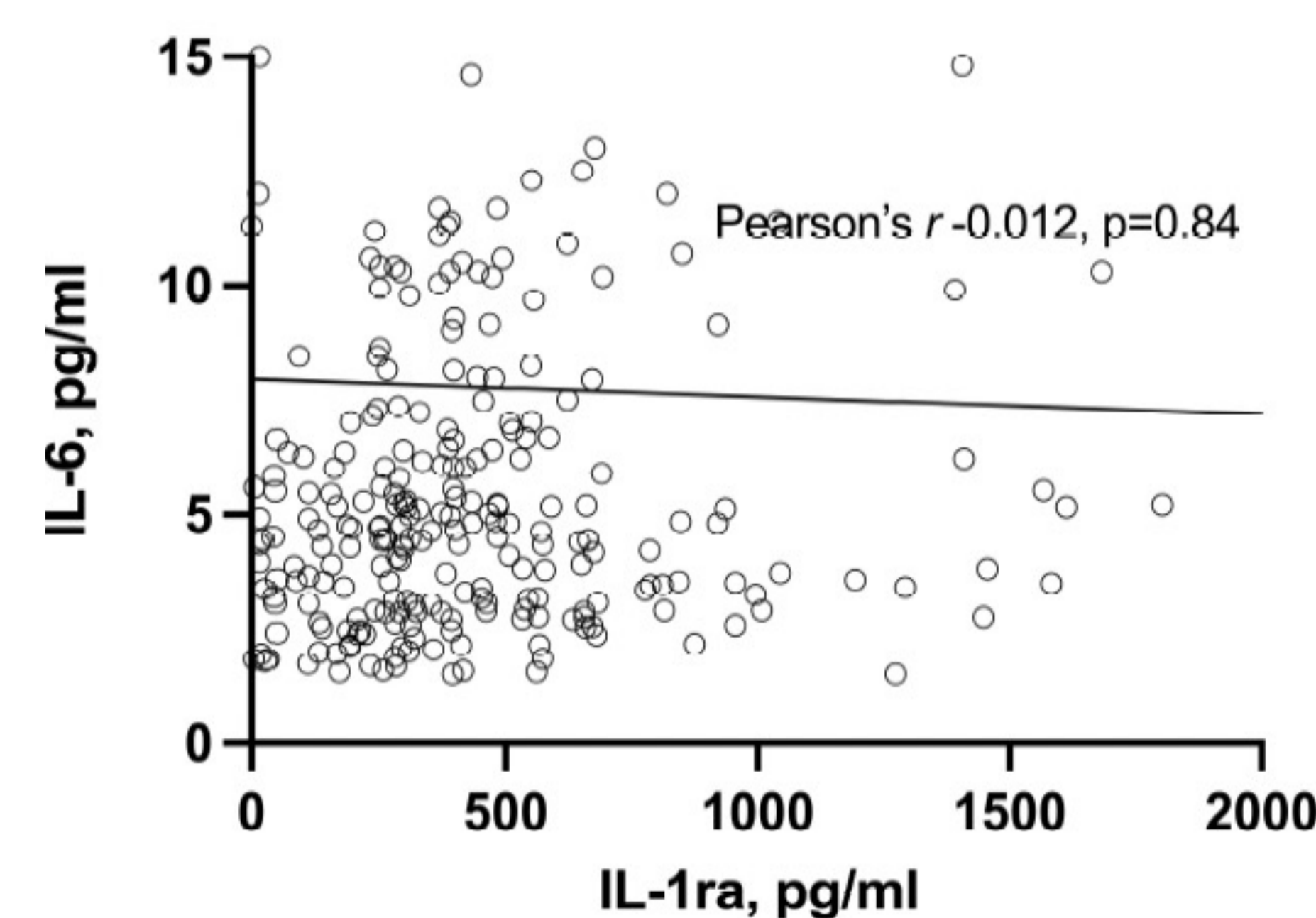
Se incluyeron un total de 407 pacientes con AR. La edad media fue de 56 ± 10 años y el 81% de los pacientes eran mujeres. En general, el 22% de los pacientes eran fumadores actuales, El 13% tenía diabetes tipo 2, el 32% se consideraba obeso (IMC ≥ 30 kg/m²) y el 34% tenía hipertensión.

Relación entre datos demográficos y de enfermedades e IL-6 e IL-1ra

La asociación entre los datos demográficos y relacionados con la enfermedad e IL-6 e IL-1ra (como variables dependientes) se muestra en la Tabla 1. Si bien, la edad y el sexo no se relacionaron con ambas citocinas, el IMC y la circunferencia de la cintura se asociaron significativa y positivamente con IL-1ra pero no IL-6.

En cuanto a los factores de riesgo CV, sólo los pacientes obesos se asociaron con niveles elevados de IL-1ra de forma significativa.

PCR y VSG, DAS28-VSG y DAS28-PCR, fueron significativamente asociados con niveles séricos más altos de ambas citoquinas. El uso de salazopyrina se asoció con niveles elevados de IL-6 y el empleo de hidroxcloroquina, se asoció con niveles inferiores de IL-1ra.



Correlación de IL-6 e IL-1ra entre sí y con parámetros de actividad de la enfermedad

No se encontró correlación entre los niveles séricos de IL-6 e IL-1ra (r de Pearson -0.012 , $p = 0,84$) (Figura). Este fue también el caso cuando los pacientes fueron categorizados de acuerdo a actividad de la enfermedad, es decir, en función de la puntuación de actividad de la enfermedad (remisión, baja, moderada y alta) o muy alto) (datos no mostrados). Observamos una correlación significativa entre los reactantes de fase aguda y la IL-6 y IL-1ra. En este sentido, log PCR y VSG se correlacionaron significativamente con ambas citoquinas. De igual forma, los índices de actividad de la enfermedad también se correlacionaron significativamente con IL-1ra. Sin embargo, en el caso de IL-6, se encontró que la correlación era significativa para DAS28-PCR pero no con otros índices de actividad (Tabla 2).

Tabla 1.	log IL-6, pg/ml		IL-1ra, pg/ml	
	Coefficiente beta	(95% CI), p		
Edad, años	0.006 (-0.003-0.2)	0.18	-3 (-7-1)	0.16
Femenido, n (%)	-0.1 (-0.3-0.1)	0.39	-7 (-117-104)	0.90
IMC, kg/m ²	0.004 (-0.01-0.02)	0.61	18 (10-26)	<0.001
Circunferencia abdominal, cm	0.004 (-0.003-0.01)	0.31	6 (3-10)	<0.001
FRCV, n (%)				
Fumadores activos	0.2 (-0.02-0.4)	0.080	-45 (-144-54)	0.37
Obesidad	0.09 (-0.09-0.3)	0.31	145 (57-234)	0.001
Hipertensión	0.1 (-0.04-0.3)	0.13	-2 (-88-84)	0.96
Diabetes Mellitus	-0.1 (-0.4-0.2)	0.45	108 (-14-229)	0.082
Dislipemia	0.2 (0.01-0.4)	0.035	-29 (-112-54)	0.49
Estatinas, n (%)	-0.07 (-0.3-0.1)	0.46	24 (-65-113)	0.60
Datos enfermedad				
Duración enfermedad, años	0.005 (-0.004-0.01)	0.29	-5 (-9- -0.7)	0.024
log PCR, mg/l	0.2 (0.08-0.2)	<0.001	44 (8-80)	0.015
VSG, mm/ 1 ^o hour	0.008 (0.004-0.01)	<0.001	3 (0.7-5)	0.010
Factor Reumatoide, n (%)	-0.09 (-0.3-0.1)	0.41	-86 (-182-10)	0.079
ACPA, n (%)	0.01 (-0.2-0.2)	0.90	-60 (-160-40)	0.24
DAS28-VSG	0.05 (-0.01-0.1)	0.13	61 (30-92)	<0.001
DAS28-PCR	0.09 (0.01-0.2)	0.023	67 (30-104)	<0.001
Tratamiento actuales, n (%)				
Prednisona	0.08 (-0.1-0.3)	0.37	-32 (-118-55)	0.47
Prednisona dosis, mg/day	0.01 (-0.03-0.05)	0.53	-12 (-29-5)	0.16
NSAIDs	0.03 (-0.1-0.2)	0.71	-19 (-103-64)	0.65
DMARDs	-0.001 (-0.3-0.3)	0.99	-154 (-298- -11)	0.035
Metotrexato	0.04 (-0.2-0.2)	0.69	-56 (-155-43)	0.27
Leflunomida	0.1 (-0.07-0.3)	0.20	-35 (-131-62)	0.48
Hidroxcloroquina	0.07 (-0.2-0.3)	0.57	-137 (-261- -12)	0.032
Salazopyrina	0.3 (0.02-0.6)	0.036	-101 (-255-52)	0.19
Terapia Anti TNF	0.09 (-0.1-0.3)	0.42	-7 (-111-96)	0.89
Rituximab	-0.6 (-1.6-0.5)	0.27	-85 (-463-294)	0.66
Abatacept	0.4 (-0.1-0.8)	0.12	-19 (-261-223)	0.88
Inhibidores JAK	-0.2 (-0.6-0.1)	0.20	-116 (-298-66)	0.21

Tabla 2.	log IL-6, pg/ml		IL-1ra, pg/ml	
	r	p	r	p
Correlación				
log PCR, mg/l	0.242	<0.001	0.134	0.015
VSG, mm/ 1 ^o hour	0.243	<0.002	0.155	0.010
DAS28-VSG	0.091	0.133	0.213	<0.001
DAS28-PCR	0.136	0.024	0.195	<0.001
SDAI	0.078	0.19	0.117	0.036
CDAI	0.077	0.20	0.157	0.005
Correlaciones parciales				
	Controlado por IL1-ra		Controlado por IL-6	
log PCR, mg/l	0.236	<0.001	0.112	0.071
ESR, mm/ 1 ^o hour	0.242	<0.001	0.127	0.068
DAS28-ESR	0.076	0.22	0.210	<0.001
DAS28-CRP	0.130	0.037	0.204	0.001
SDAI	0.070	0.264	0.116	0.061
CDAI	0.070	0.261	0.168	0.007
	Controlled by IL1-ra + CRP and ESR		Controlled by IL-6 + CRP and ESR	
DAS28-ESR	0.062	0.38	0.194	0.006
DAS28-CRP	0.170	0.016	0.233	<0.001
SDAI	0.075	0.29	0.190	0.007
CDAI	0.077	0.28	0.210	0.003
	Controlled by IL1-ra + CRP and ESR + age, sex, ACPA and RF		Controlled by IL-6 + CRP and ESR + age, sex, ACPA and RF	
DAS28-ESR	0.098	0.16	0.172	0.006
DAS28-CRP	0.182	0.009	0.203	0.001
SDAI	0.098	0.16	0.169	0.007
CDAI	0.098	0.16	0.182	0.004

Se evaluaron varios modelos de correlaciones parciales controlado por covariables. En primer lugar, se comprobaron las relaciones de cada citoquina con la otra; posteriormente se añadieron como covariables la VSG y la PCR; y, finalmente, la edad, el sexo y el estado de ACPA y RF.

En este modelo final los índices de la actividad de la enfermedad se correlacionaron en gran medida con los niveles séricos de IL-1ra. En cambio, en el caso de IL-6 solo se encontró relación con DAS28-PCR (tabla 2).

CONCLUSIONES

IL-6 e IL-1ra circulantes no se correlacionan entre sí en pacientes con AR. Aunque ambos están asociados con la actividad de la enfermedad y los reactantes de fase aguda, la relación de la actividad de la enfermedad con la IL-1ra es mayor que con la IL-6.