



Universidad
Zaragoza



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

ESTUDIO DE LA UTILIDAD DE LA IL-6 COMO MARCADOR DE LA ACTIVIDAD EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

*STUDY OF THE USEFULNESS OF IL-6 AS A MARKER OF
ACTIVITY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS*

Alumna: BEATRIZ MINGOT SEGRELLES

**Directores: ADELA MARÍN BALLVÉ
BORJA GRACIA TELLO
LUIS MARTINEZ LOSTAO**

**FACULTAD DE MEDICINA
2021-2022**

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
1 Lupus eritematoso sistémico	6
1.1 Definición	6
1.2 Prevalencia	6
1.3 Etiopatogenia	6
1.4 Clínica	7
1.5 Diagnóstico	8
1.5.1 Índices y escalas	9
1.5.2 Autoanticuerpos	13
1.6 Tratamiento	14
2. Biomarcadores de la actividad del LES	15
2.1 Ac anti dsDNA	15
2.2 Complemento	16
3. Interleuquina 6 (IL-6)	17
3.1 IL-6 en la patogenia del LES	17
3.2 IL-6 como biomarcador en la actividad del lupus	18
OBJETIVOS	20
1. Objetivo general	20
2. Objetivos específicos	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
1. Diseño del estudio	21
2. Definición de las variables	21
2.1 Manifestaciones clínicas	21
2.2 Pruebas analíticas	22
2.3 Análisis estadístico	22
2.4 Consideraciones éticas	23
RESULTADOS	24
1. Datos demográficos	24
2. Datos clínicos	24
2.1 Índice SLEDAI	24
2.2 Pruebas analíticas	25
3. Asociación de la IL-6 con la actividad y las manifestaciones clínicas del LES	26
3.1 Asociación de la IL-6 con la actividad del LES	26
3.2 Asociación de la IL-6 con las manifestaciones clínicas del LES	26
3.2.1 Manifestaciones musculo-esqueléticas: artritis y miositis	26
3.2.2 Nefritis, neuritis y serositis	27
3.2.3 Manifestaciones muco-cutáneas	27
3.2.4 Manifestaciones hematológicas	28

4. Correlación de la IL-6 con otros parámetros analíticos	28
4.1 Correlación de la IL-6 con otros biomarcadores del LES	28
4.1.1 Correlación de la IL-6 con el complemento	28
4.1.2 Correlación de la IL-6 con los Autoacs anti-dsDNA	29
4.2 Correlación de la IL-6 con los anticuerpos anti-nucleares (ANA)	29
4.3 Correlación de la IL-6 con parámetros analíticos de inflamación	30
4.4 Estudio de seguimiento	30
4.4.1 Seguimiento de la sintomatología y la actividad del LES	30
4.4.2 Seguimiento de las manifestaciones musculo-esqueléticas	31
4.4.3 Seguimiento de la nefritis, neuritis y serositis	31
4.4.4 Seguimiento de las manifestaciones muco-cutáneas	32
4.4.5 Seguimiento de las manifestaciones hematológicas	33
DISCUSION.....	35
1.1 Asociación IL-6 con actividad y manifestaciones clínicas del LES.	35
1.2 Correlación IL-6 con parámetros analíticos.....	36
1.3 Estudio del seguimiento	37
CONCLUSIONES	39
Las conclusiones en el presente estudio son:	39
BIBLIOGRAFIA	40

RESUMEN

Introducción: El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que cursa con una clínica heterogénea y fluctuante. Actualmente se emplea el índice SLEDAI para medir objetivamente la actividad de la enfermedad, considerando marcadores analíticos de actividad el descenso del complemento y la presencia de Autoanticuerpos anti-dsDNA en suero. La interleuquina 6 (IL-6), es una citoquina proinflamatoria implicada en distintos aspectos de la fisiopatología del lupus, por lo que este estudio busca conocer si puede ser un biomarcador del lupus.

Objetivos: El objetivo principal es analizar la utilidad de la IL-6 como biomarcador en el lupus. Como objetivos específicos se plantea analizar la asociación de IL-6 con la actividad clínica mediante el SLEDAI, las manifestaciones clínicas, los parámetros inmunológicos e inflamatorios, y los biomarcadores serológicos de actividad conocidos, así como analizar si la IL-6 y los valores inflamatorios permiten determinar el tiempo medio en que se pueden iniciar las manifestaciones clínicas.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional longitudinal prospectivo de una cohorte de 142 pacientes diagnosticados de LES según la clasificación *EULAR/ACR*, en el cual se incluían 587 determinaciones que presentaban la cuantificación de IL-6 entre 2017 y 2021. Se realizó un estudio descriptivo de todas las variables que forman parte del estudio, un análisis bivalente entre cada una de las 3 variables principales (IL-6, Autoacs anti-dsDNA y valores del complemento) y el resto de las variables, y un estudio de supervivencia para valorar si la IL-6 es un buen predictor de la enfermedad en el tiempo.

Resultados: La IL-6 demostró tener una asociación significativa con la actividad del lupus, con los valores clínicos de artritis, miositis, neuritis, nefritis, serositis y afectación hematológica. Sin embargo, no se asoció con la afectación cutánea y las aftas. Respecto a los biomarcadores empleados en LES, tuvo asociación con los Autoanticuerpos anti-dsDNA, sin embargo no lo hubo para el complemento. Se demostró que una IL-6 > 5pg/ml tuvo una mayor actividad del LES en un tiempo medio inferior a 6 meses.

Conclusiones: La IL-6 parece ser un buen marcador de actividad en diversas manifestaciones clínicas y analíticas del LES, y predictor en el tiempo.

Palabras clave: Lupus Eritematoso Sistémico, LES, biomarcador, actividad, SLEDAI, IL-6

ABSTRACT

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that presents with a heterogeneous and fluctuating clinic. Currently, the SLEDAI index is used to objectively measure the activity of the disease, considering analytical markers of activity the decrease in complement and the presence of anti-dsDNA autoantibodies in serum. Interleukin 6 (IL-6) is a proinflammatory cytokine involved in different aspects of the pathophysiology of lupus, so this study seeks to find out if it can be a biomarker of lupus.

Objectives: The main objective is to analyze the usefulness of IL-6 as a biomarker in lupus. The specific objectives are to analyze the association of IL-6 with clinical activity using the SLEDAI, clinical manifestations, immunological and inflammatory parameters, and known serological biomarkers of activity, as well as to analyze whether IL-6 and inflammatory values They allow determining the average time in which clinical manifestations can begin.

Material and methods: A prospective longitudinal observational study was carried out on a cohort of 142 patients diagnosed with SLE according to the EULAR/ACR classification, which included 587 determinations that presented IL-6 quantification between 2017 and 2021. A descriptive study of all the variables that are part of the study, a bivariate analysis between each of the 3 main variables (IL-6, Autoacs anti-dsDNA and complement values) and the rest of the variables, and a study of survival to assess whether IL-6 is a good predictor of disease over time.

Results: IL-6 was shown to have a significant association with lupus activity, with clinical values of arthritis, myositis, neuritis, nephritis, serositis and hematological involvement. However, it was not associated with skin involvement and canker sores. Regarding the biomarkers used in SLE, it was associated with anti-dsDNA autoantibodies, however, it was not associated with complement. It was shown that an IL-6>5pg/ml had a higher SLE activity in a mean time of less than 6 months.

Conclusions: IL-6 seems to be a good marker of activity in various clinical and laboratory manifestations of SLE, and a predictor over time.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, SLE, biomarker, activity, SLEDAI, IL-6

INTRODUCCIÓN

1 Lupus eritematoso sistémico

1.1 Definición

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune ocasionada por la presencia de depósitos de complejos inmunitarios y autoanticuerpos que puede afectar a cualquier órgano o tejido del organismo dando lugar a una gran diversidad de signos y síntomas. (1)

1.2 Prevalencia

Existe una considerable variación en el lupus respecto a la incidencia y prevalencia, ya que parece haber una tendencia ascendente de la prevalencia. (2) A nivel mundial se estima una incidencia entre 0,3-23.7/100.00 personas años y una prevalencia entre 6,5-178 por cada 100.000 personas. (3) En EEUU se evalúa una prevalencia de 20-150 por 100.000 mujeres (1), y en España se aprecia una prevalencia de 91 casos por 100.000 habitantes según el estudio EPISER 2000 (4), con un ascenso a 210 según el estudio EPISER 2016. (5)

Aunque pueda ser susceptible cualquier persona con cualquier edad, género o grupo étnico, existe un claro predominio por la mujer en edad reproductiva (90%) y de etnia afroamericana. (1). La relación entre mujer y varón es de 9:1 con un pico de incidencia entre la 3 y 4 década de vida, aunque entre los varones se puede encontrar una mayor edad de pico. Esto puede estar relacionado con la presencia de estrógenos o por el doble cromosoma X en las mujeres. (2). Por otra parte, tal y como se ha indicado anteriormente, aunque el lupus tiene una distribución mundial, existe una mayor predisposición y agresividad en las personas de raza negra, sin embargo la etnia asiática y blanca tiene una influencia intermedia y baja respectivamente. (2)

Por tanto, el género, la raza y la etnia afectan significativamente tanto a la incidencia y la prevalencia como a las complicaciones y la morbilidad en LES. (6)

1.3 Etiopatogenia

Se ha demostrado que determinados factores ambientales pueden actuar en individuos genéticamente predispuestos desencadenando la enfermedad.

Entre los factores genéticos e inmunológicos, se encuentra una mayor incidencia en los portadores del haplotipo HLA B8, DR2, DR3, en portadores de déficits de las proteínas del complemento C1q, C2 y C4, o entre los afectados por un déficit congénito de IgA. (7) Estas alteraciones pueden dar lugar a un fracaso de la tolerancia del linfocito B y T, y a una eliminación defectuosa de los inmunocomplejos y de las células apoptóticas. (1)

Se ha descrito un polimorfismo en el receptor para el Fc inhibidor (Fc gamma RIIB) en algunos pacientes que podría colaborar en la falta de control en la activación del linfocito B, o en la incapacidad para disminuir las respuestas inflamatorias en las células inmunitarias innatas. (8)

Entre los factores desencadenantes se encuentran predominantemente los factores exógenos como la luz ultravioleta, que puede estar relacionada con el incremento de la apoptosis de los queratinocitos y con alteraciones en el DNA y proteínas intracelulares, con el estímulo de los estrógenos, los cuales han demostrado tener capacidad para activar y aumentar la supervivencia de los linfocitos T y B (1), los fármacos como la hidralazina, procainamida, metildopa o quinidina, (7) infecciones como las provocadas por el VEB o el CMV, y otras como el tabaco o la exposición prolongada al silicio. (1)

La principal hipótesis de la patogenia del lupus en una persona predispuesta genéticamente, es la iniciada por una pérdida de tolerancia inmune. Se piensa que la liberación del contenido intracelular generada por una apoptosis celular aberrante provocada por la presencia de factores ambientales como es la radiación UV, infecciones o fármacos, genera una reacción antigénica frente a los restos nucleares, como DNA de doble hebra, la cromatina o los nucleosomas. (7)

Esta respuesta inmunitaria frente a los autoantígenos (Autoags) nucleares principalmente, puede ser debida a una alteración en las vías de eliminación de los residuos celulares, ya que

en condiciones normales las células apoptóticas son fagocitadas por las células presentadoras de antígeno (CPA), principalmente las células dendríticas, y llevadas a los linfocitos locales sin provocar reacción inmunitaria. Los antígenos (Ags) nucleares al unirse con los anticuerpos forman inmunocomplejos que se unen con los receptores Fc de membrana de las células dendríticas, y una vez introducidos en el interior de éstas, los ácidos nucleicos se unen a los receptores tipo TOLL (*Toll like receptors*) (TLR7 y TLR9) produciendo interferón (INF) de tipo I, especialmente IFN- α , el cual se encarga de promover la activación de más células dendríticas y monocitos. Las células dendríticas presentan Ags a los linfocitos T a través del complejo principal de histocompatibilidad, los cuales mediante la activación de vías inflamatorias y la secreción de citoquinas como la IL 17 provocan una perpetuación de la respuesta inflamatoria y como consecuencia de ello un daño tisular.

A su vez, también producen mediadores solubles como el factor activador de células B de la familia TNF (BAFF, del inglés *B-cell activating factor*) también denominado factor estimulador de los linfocitos B (BLyS, del inglés *B Lymphocyte Stimulator*) secretado por células mieloides, linfocitos T activados y también células no inmunitarias, que promueve la generación de linfocitos B que darán lugar a autoanticuerpos (Autoacs).

Por tanto, en la patogenia del LES establece un ciclo de liberación de antígenos provocada generalmente por la apoptosis, y de activación del sistema inmune que da lugar a la producción de Autoacs e inmunocomplejos que provocan una reacción inflamatoria al depositarse a nivel de múltiples órganos y tejidos. (8)

1.4 Clínica

El curso clínico del LES es muy variable, presentándose con mayor frecuencia en forma de brotes, intercalando periodos activos de la enfermedad con periodos en los que no existen manifestaciones clínicas. (7) Entre la gran heterogeneidad de los síntomas, en el lupus destaca con una prevalencia del 95%, la clínica inespecífica general, cursando con fatiga, mialgias, artralgias, fiebre, postración, pérdida de peso o anemia. (1) Junto a ésta destacan manifestaciones más concretas, como las musculoesqueléticas con un 90% de prevalencia, siendo junto a las inespecíficas las más habituales. (1) Dentro de las manifestaciones musculoesqueléticas destacan las mialgias y las artralgias de carácter poliarticular, simétrico, no erosivo y con preferencia por las manos, muñecas y rodillas. (9)

Las manifestaciones cutáneas, con un 80% prevalencia, pueden ser inespecíficas, como es la fotosensibilidad, la cual se encuentra presente hasta en un 70% de los pacientes, la alopecia, las aftas bucales o el fenómeno Raynaud, o específicas, siendo estas últimas las más frecuentes y clasificadas según sean agudas, subagudas o crónicas. Entre las manifestaciones agudas, destaca el exantema fotosensible en “alas de mariposa”, que está presente en el 50% de los pacientes en el debut de la enfermedad. (1) Cursa con un eritema sobreelevado, doloroso y localizado en la región malar que característicamente respeta los surcos nasolabiales (9). Su presencia es estimulada por la exposición solar y cursa sin dejar cicatriz. (7) Las manifestaciones específicas cutáneas subagudas, presentes en un 15% de los pacientes, (1) puede cursar formando dos patrones; el anular, formado por placas anulares eritematodescamativas, o el psoriasiforme. Generalmente cursa con brotes en áreas fotoexpuestas sin afectar a la cara. Son más frecuentes en pacientes con Autoacs anti-Ro, y puede estar desencadenado por fármacos. (9) No son cicatriciales, pero pueden dejar hipopigmentación residual. (7) Por último en las manifestaciones específicas crónicas, es el lupus eritematoso discoide el más frecuente. (1) Cursa con lesiones circulares u ovaladas bien delimitadas con bordes eritematosos e hiperpigmentados, con un centro hiperqueratósico y despigmentado, que afecta principalmente a la cara. (9) Puede cursar con lesiones cicatriciales residuales, alopecia irreversible, telangiectasias o hipo o hiperpigmentación. (9) Sólo un 5% de las personas que lo padecen llegan a tener LES, no obstante hasta el 20% de LES presenta esta manifestación. (1)

Respecto a las manifestaciones hematológicas, presentes en un 85% de los casos, destaca la anemia normocítica y normocrómica, cuya intensidad se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Puede ir acompañada de una leucopenia y trombocitopenia leve, normalmente

asintomática. (1) La anemia hemolítica autoinmune puede verse en un 5-10% de los pacientes, la cual puede presentarse sola o acompañada de una trombopenia autoinmune dando lugar al denominado síndrome de *Evans*. (9)

Entre las manifestaciones neurológicas, la manifestación más frecuente es la disfunción cognitiva, en concreto las alteraciones de la memoria y el razonamiento (1) apareciendo la mayoría en el primer año de la enfermedad. Los cuadros de mayor gravedad más comunes son los accidentes cerebrovasculares, las crisis comiciales y la psicosis (9), siendo esta última la manifestación grave más frecuente, presente hasta en un 35% de los pacientes.(1) Las manifestaciones neurológicas son junto a la afectación renal un indicador de pronóstico desfavorable en el LES. (7)

Respecto a la afectación renal presente hasta en un 50%, la nefritis es la manifestación más grave, siendo una de las principales causas de muerte en el LES durante los primeros 10 años. (1) Generalmente es asintomática y su clasificación es histopatológica, la cual indicará el pronóstico y el tratamiento. (9) La nefropatía terminal sigue siendo más frecuente entre las personas afroamericanas que entre los caucásicos. (1)

En cuanto a las manifestaciones pulmonares, la más frecuente es la pleuritis con y sin derrame pleural. (9) La fibrosis, el síndrome de pulmón retráctil y la hemorragia intraalveolar son menos frecuentes, pero con un alto potencial de letalidad. (1)

Respecto a la afectación cardíaca, la más frecuente es la pericarditis, cursando con dolor subesternal acompañado o no de disnea y fiebre. (9) Entre las más graves se encuentra la miocarditis y la endocarditis de *Libman-Sacks*, pudiendo llegar a producir ésta última insuficiencia aórtica o mitral. (9) En fases avanzadas los pacientes con LES tienen un riesgo mayor de padecer infarto agudo de miocardio debido a una aterosclerosis acelerada, siendo una de las principales causas la toma de corticoides de forma continua. (7)

1.5 Diagnóstico

El diagnóstico del LES se realiza en base a manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio. (7)

En 2019 se presentó la nueva clasificación de la *European League Against Rheumatism EULAR/ACR*, (**Figura 1**), la cual consta de 24 ítems divididos en siete dominios clínicos y tres inmunológicos. Cada ítem tiene un peso individual, que oscila entre 2 y 10, contándose sólo el ítem más alto en cada dominio. Entre estos ítems se encuentra como criterio obligatorio la presencia de los anticuerpos anti-nucleares (ANA), y se ha introducido recientemente la fiebre como nuevo criterio. (10) Es necesaria una puntuación de 10 puntos junto con al menos 1 criterio clínico para diagnosticar LES. (7) (11)

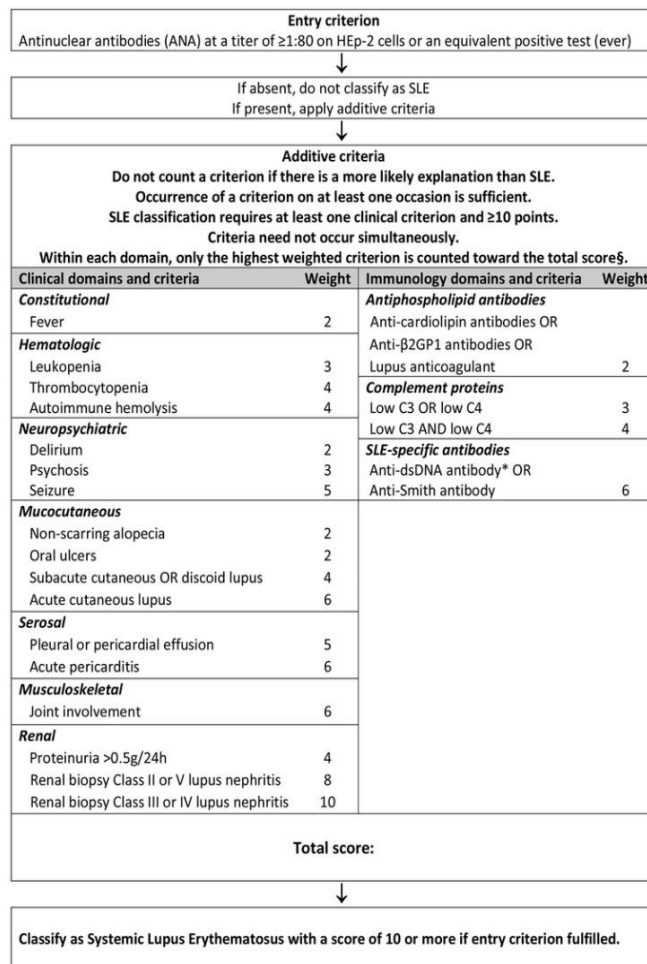


Figura 1. Clasificación EULAR/ACR. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. septiembre de 2019;71(9):1400-12.

Es importante destacar que un paciente que presente diversos anticuerpos sin la presencia de síntomas, no debe considerarse diagnóstico de LES, aunque sí es cierto que existe un riesgo mayor a padecerlo. (1) Es relevante tener en cuenta que los criterios no deben tener un diagnóstico alternativo al LES, ya que sino no serán incluidos en la clasificación. (10) A su vez no es necesario que los criterios se produzcan a la vez, siendo suficiente la aparición de un criterio en al menos una ocasión. (10) Esta nueva clasificación presenta una sensibilidad del 96,1% y una especificidad del 93,4%. (10)

1.5.1 Índices y escalas

Al tratarse de una enfermedad heterogénea y fluctuante es necesaria una monitorización de la enfermedad mediante índices o escalas que valoren de forma objetiva la actividad y el daño de la enfermedad. (12)

Para estimar la actividad actualmente se emplea el índice *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) o el *Systemic Lupus Activity Measure, The British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG). (13)

SLEDAI es un índice global que fue desarrollado por la presencia de un panel de reumatólogos experimentados en la experiencia del lupus, que se encarga de evaluar la actividad del lupus en los 10 días previos (**Tabla 1**). (13)

Tabla 1. Índice SLEDAI.

Puntos SLEDAI	Descriptor	Definición
8	Convulsiones	De reciente comienzo. Excluir causa metabólica, infecciosa o drogas
8	Psicosis	Capacidad alterada de funcionar en actividad normal debido a la perturbación severa en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, marcada pérdida de asociaciones, contenido de pensamiento empobrecido, marcado pensamiento ilógico, extraño, desorganizado o comportamiento catatónico. Excluidos uremia y causado por drogas
8	Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con orientación deteriorada, memoria u otra función de inteligencia, con un rápido inicio de características clínicas fluctuantes. Incluye obnubilación de la conciencia con disminución de la capacidad para enfocar, y la incapacidad para mantener la atención al medio ambiente, además de al menos dos de los siguientes: alteraciones de percepción, discurso incoherente, insomnio o somnolencia durante el día, o el aumento o disminución de la actividad psicomotora. Excluir causas metabólicas, infecciosas o drogas
8	Alteraciones visuales	Cambios de retinianos del LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados importantes o hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir la hipertensión, infección, o drogas
8	Nervios craneales	Compromiso neuropático de pares craneales sensorial o motora de reciente comienzo.
8	Cefalea lúpica	Cefalea persistente severa: puede ser migrañosa, pero que no responde a analgésicos narcóticos
8	ACV	Accidente(s) cerebrovascular nuevo. Excluir arteriosclerosis
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos sensibles en dedos, infarto, hemorragias en astilla, o una biopsia o angiograma de vasculitis
4	Artritis	Más de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación (es decir, hipersensibilidad, inflamación o supuración)
4	Miositis	Dolor/debilidad en músculos proximales, asociado a creatinfosfoquinasa elevada/aldolasa o cambios en el electromiograma o una biopsia que muestre miositis
4	Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o hemo-granulares o rojo arroja
4	Hematuria	> 5 glóbulos rojos/campo de alta poder. Excluir cálculos, infección u otras causas
4	Proteinuria	> 0,5 g/24 horas. De reciente aparición o aumento de más de 0,5 g/24 horas
4	Piuria	> 5 glóbulos blancos/campo de alto poder. Excluir infección
2	Erupción nueva	De reciente aparición o recurrencia de tipo inflamatorio
2	Alopecia	De reciente aparición o recurrencia anormal, parcheada o difusa del cabello.
2	Úlceras mucosas	De reciente aparición o recurrencia oral o nasal
2	Pleuresía	Dolor torácico pleurítico con frote pleural o derrame o engrosamiento pleural
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos 1 de los siguientes: frote, derrame, o confirmación por electrocardiograma
2	Disminución del complemento	Disminución CH50, C3, C4 o por debajo del límite inferior de la normalidad para las pruebas de laboratorio
2	Anti DNA	>25% mediante prueba de Farr o por encima del rango normal para las pruebas de laboratorio.
1	Fiebre	> 38°C. Excluir causa infecciosa

1	Trombocitopenia	<100.000 plaquetas/mm ³
1	Leucopenia	<3.000 células/mm ³ glóbulos blancos. Excluir causado por drogas
PUNTUACIÓN TOTAL		Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.

Tabla basada en: Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, et al. Derivation of the sledai. A disease activity index for lupus patients. Arthritis Rheum. 1992;35(6):630-40.

El índice SLEDAI está formado por 24 ítems que recogen manifestaciones específicas en 9 órganos o sistemas, entre los cuales se encuentra el SNC y vascular con un peso de 8, la afectación renal y musculoesquelética con un peso de 4, la afectación dérmica, serosa e inmunológica con uno de 2 y la afectación hematológica y constitucional, con un peso de 1.

El grado de la enfermedad se mide en una escala de 0 a 10 considerando la actividad leve o moderada como SLEDAI menor de 12 puntos, pudiendo estar compuesta por lupus discoide empeorado, o de nueva aparición, fotosensibilidad, vasculitis cutánea profunda, lupus ampolloso, úlceras nasofaríngeas, pleuritis, artritis o fiebre de origen lúpico. En cambio, la actividad severa considerada por un SLEDAI mayor de 12 puntos está formada por la presencia de un empeoramiento o afectación de *novo* a nivel del SNC, vasculitis, nefritis, miositis, Pk <60.000, hemoglobina <7% o disminución de hemoglobina <3%, la necesidad de requerimiento del doble de prednisona, o la necesidad de prednisona <0,5mg/kg/día. (14)

Este índice se puede utilizar tanto en investigación como en la práctica clínica, ya que ha demostrado ser una herramienta sensible al cambio, por lo que estudios indican que podría llegar a considerarse un fuerte predictor del deterioro renal y de la mortalidad en los pacientes con lupus.

Actualmente existen variantes de este índice como el SLEDAI 2000 o SLEDAI-2K en el cual se incluye el rash, la alopecia, las úlceras y la proteinuria, y prescinde de los marcadores serológicos como los Autoacs anti-DNA de doble cadena (Autoacs anti-dsDNA) o el descenso del complemento. (13)

El índice BILAG, se trata de un indicador para medir la actividad de la enfermedad en pacientes con lupus. Evalúa 86 secciones en 9 dominios, entre los cuales se compone de la afectación general, la mucocutánea, el SNC, musculoesquelético, cardiorrespiratorio, gastrointestinal, renal, oftálmico y hematológico, con una puntuación posible de 0-72 (**Figura 2**).

BILAG-2004 INDEX		Centre:	Date:	Initials/Hosp No:
-------------------------	--	---------	-------	-------------------

◆ Only record manifestations/items due to SLE Disease Activity
 ◆ Assessment refers to manifestations occurring in the last 4 weeks (compared with the previous 4 weeks)
 ◆ TO BE USED WITH THE GLOSSARY

Record: ND	Not Done	
0	Not present	
1	Improving	
2	Same	
3	Worse	
4	New	
Yes/No OR Value (where indicated)		
•Y/N Confirm this is <u>due to SLE activity</u> (Yes/No)		

CONSTITUTIONAL						
1. Pyrexia - documented > 37.5°C	()					
2. Weight loss - unintentional > 5%	()					
3. Lymphadenopathy/splenomegaly	()					
4. Anorexia	()					
MUCOCUTANEOUS						
5. Skin eruption - severe	()					
6. Skin eruption - mild	()					
7. Angio-oedema - severe	()					
8. Angio-oedema - mild	()					
9. Mucosal ulceration - severe	()					
10. Mucosal ulceration - mild	()					
11. Panniculitis/Bullous lupus - severe	()					
12. Panniculitis/Bullous lupus - mild	()					
13. Major cutaneous vasculitis/thrombosis	()					
14. Digital infarcts or nodular vasculitis	()					
15. Alopecia - severe	()					
16. Alopecia - mild	()					
17. Peri-ungual erythema/chilblains	()					
18. Splinter haemorrhages	()					
NEUROPSYCHIATRIC						
19. Aseptic meningitis	()					
20. Cerebral vasculitis	()					
21. Demyelinating syndrome	()					
22. Myelopathy	()					
23. Acute confusional state	()					
24. Psychosis	()					
25. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	()					
26. Mononeuropathy (single/multiplex)	()					
27. Cranial neuropathy	()					
28. Plexopathy	()					
29. Polyneuropathy	()					
30. Seizure disorder	()					
31. Status epilepticus	()					
32. Cerebrovascular disease (not due to vasculitis)	()					
33. Cognitive dysfunction	()					
34. Movement disorder	()					
35. Autonomic disorder	()					
36. Cerebellar ataxia (isolated)	()					
37. Lupus headache - severe unremitting	()					
38. Headache from IC hypertension	()					
MUSCULOSKELETAL						
39. Myositis - severe	()					
40. Myositis - mild	()					
41. Arthritis (severe)	()					
42. Arthritis (moderate)/Tendonitis/Tenosynovitis	()					
43. Arthritis (mild)/Arthralgia/Myalgia	()					
<table border="1"> <tr> <td>Weight (kg):</td> <td>Serum urea (mmol/l):</td> </tr> <tr> <td>African ancestry: Yes/No</td> <td>Serum albumin (g/l):</td> </tr> </table>		Weight (kg):	Serum urea (mmol/l):	African ancestry: Yes/No	Serum albumin (g/l):	
Weight (kg):	Serum urea (mmol/l):					
African ancestry: Yes/No	Serum albumin (g/l):					
CARDIORESPIRATORY						
44. Myocarditis - mild	()					
45. Myocarditis/Endocarditis + Cardiac failure	()					
46. Arrhythmia	()					
47. New valvular dysfunction	()					
48. Pleurisy/Pericarditis	()					
49. Cardiac tamponade	()					
50. Pleural effusion with dyspnoea	()					
51. Pulmonary haemorrhage/vasculitis	()					
52. Interstitial alveolitis/pneumonitis	()					
53. Shrinking lung syndrome	()					
54. Aortitis	()					
55. Coronary vasculitis	()					
GASTROINTESTINAL						
56. Lupus peritonitis	()					
57. Abdominal serositis or ascites	()					
58. Lupus enteritis/colitis	()					
59. Malabsorption	()					
60. Protein losing enteropathy	()					
61. Intestinal pseudo-obstruction	()					
62. Lupus hepatitis	()					
63. Acute lupus cholecystitis	()					
64. Acute lupus pancreatitis	()					
OPHTHALMIC						
65. Orbital inflammation/myositis/proptosis	()					
66. Keratitis - severe	()					
67. Keratitis - mild	()					
68. Anterior uveitis	()					
69. Posterior uveitis/retinal vasculitis - severe	()					
70. Posterior uveitis/retinal vasculitis - mild	()					
71. Episcleritis	()					
72. Scleritis - severe	()					
73. Scleritis - mild	()					
74. Retinal/choroidal vaso-occlusive disease	()					
75. Isolated cotton-wool spots (cytoid bodies)	()					
76. Optic neuritis	()					
77. Anterior ischaemic optic neuropathy	()					
RENAL						
78. Systolic blood pressure (mm Hg)	value ()	Y/N•				
79. Diastolic blood pressure (mm Hg)	value ()	Y/N•				
80. Accelerated hypertension	Yes/No ()					
81. Urine dipstick protein (+ = 1, ++ = 2, +++ = 3)	()	Y/N•				
82. Urine albumin-creatinine ratio	mg/mmol ()	Y/N•				
83. Urine protein-creatinine ratio	mg/mmol ()	Y/N•				
84. 24 hour urine protein (g)	value ()	Y/N•				
85. Nephrotic syndrome	Yes/No ()					
86. Creatinine (plasma/serum)	μmol/l ()	Y/N•				
87. GFR (calculated)	ml/min/1.73 m ² ()	Y/N•				
88. Active urinary sediment	Yes/No ()					
89. Active nephritis	Yes/No ()					
HAEMATOLOGICAL						
90. Haemoglobin (g/dl)	value ()	Y/N•				
91. Total white cell count (x 10 ⁹ /l)	value ()	Y/N•				
92. Neutrophils (x 10 ⁹ /l)	value ()	Y/N•				
93. Lymphocytes (x 10 ⁹ /l)	value ()	Y/N•				
94. Platelets (x 10 ⁹ /l)	value ()	Y/N•				
95. TTP	()					
96. Evidence of active haemolysis	Yes/No ()					
97. Coombs' test positive (isolated)	Yes/No ()					

Figura 2. Índice BILAG. Uribe AG, et. al. *The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus.* J Rheumatol. 2004, 31(10): 1934-1940.

El índice BILAG Se compone por varios ítems que son evaluados en una escala valorada de 0-4, donde 0 indica que no presenta clínica, 1, que va mejorando, 2, que se encuentra similar, 3, que se encuentra peor, y 4 que es un acontecimiento nuevo.

Las respuestas forman 5 posibles estados de actividad donde “A” es un paciente muy activo, el cual precisaría tratamiento con inmunosupresores, corticoides a dosis moderadas-altas o anticoagulación a dosis alta; “B” es un paciente con cierta actividad, que precisaría dosis moderadas de corticoides, antimaláricos, o AINES; “C” es un paciente con poca actividad, que necesitaría tratamiento solo si síntomas; “D” un paciente sin actividad en este momento aunque sí previamente; y “F” aquel paciente que nunca ha tenido actividad en ese sistema.

El índice BILAG es el único instrumento validado que da una actividad del lupus en cada órgano, en lugar de cambiar la información en una puntuación global. (13)

1.5.2 Autoanticuerpos

En lupus se pueden encontrar más de 100 Autoacs, siendo principales los anticuerpos antinucleares (ANA), que se encuentran presentes en más del 95% de los pacientes. (15) Cabe destacar que no son específicos de la enfermedad, y aunque su valor pueda oscilar durante los brotes, no son útiles para valorar el curso de la enfermedad. (1)

Los Autoacs anti-dsDNA son los más específicos, estando presentes hasta en un 70% de los pacientes. Se relacionan con la actividad de la enfermedad y por tanto se emplean tanto por su valor específico tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la enfermedad. (15)

Los Autoacs anti-Smith (Autoacs anti-Sm) son junto a los Autoacs anti-dsDNA los más específicos, aunque estos sólo se hallan en un 20% de los pacientes, y no suelen estar relacionados con la clínica ni con la actividad de la enfermedad. (1)

La presencia de Autoacs anti-histona se relacionan principalmente en el lupus inducido por fármacos. (1) Otros anticuerpos como los Autoacs anti-Ro se asocian con la presencia de lupus congénito, lupus eritematoso cutáneo subagudo o lupus asociado al síndrome de *Sjögren*. (7) Para valorar el riesgo, se emplea el índice *Systemic Lupus International Collaborating Clinic/American College of Rheumatology-Damage Index* (SLICC/ACR-DI o SDI), como herramienta para medir el daño acumulado que ha demostrado a largo plazo predecir la supervivencia (**Figura 3**). (13) (16)

SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus		
Fecha: __/__/__ Nombre: _____		
Item	Score	Puntuación
Ocular (ambos ojos, por evaluación clínica)		
Catarata ¹	1	
Cambios en la retina o atrofia óptica ²	1	
Neuropsiquiátrico		
Afectación cognitiva ³ (déficit de memoria, dificultad en el cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor ⁴	1	
Convulsiones ⁵ que requiriesen tratamiento durante 6 meses	1	
ACV ⁶ (score 2 si >1)	1(2)	
Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica) ⁷	1	
Mielitis transversa ⁸	1	
Renal		
Filtrado glomerular medido o calculado <50%	1	
Proteinuria >3,5 grs/24 horas	1	
Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis O trasplante)	3	
Pulmonar		
Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)	1	
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1	
Pulmón encogido (Rx)	1	
Fibrosis pleural (Rx)	1	
Infarto pulmonar (Rx)	1	
Resección por causa distinta de neoplasia	1	
Cardiovascular		
Angina o bypass coronarios	1	
Infarto de miocardio (score 2 si >1)	1(2)	
Miocardiopatía (disfunción ventricular)	1	
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1	

SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus

Item	Score	Puntuación
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1	
Sistema vascular periférico		
Claudicación durante 6 meses	1	
Ulceración con pérdida de partes blandas	1	
Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo pérdida de dedos o miembros). Score 2 si >1 localización	1(2)	
Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o éstasis venoso)	1	
Gastrointestinal		
Infarto o resección de duodeno "terminal", bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa. Score 2 si >1	1(2)	
Insuficiencia mesentérica	1	
Peritonitis crónica	1	
Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1	
Musculoesquelético		
Atrofia muscular o debilidad	1	
Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles, y excluyendo necrosis avascular)	1	
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1	
Necrosis avascular. Score 2 si >1	1(2)	
Cutáneo		
Alopecia crónica cicatricial	1	
Cicatrices extensas	1	
Úlceras cutáneas (excluyendo tumores) durante > 6 meses	1	
Fallo gonadal prematuro	1	
Diabetes (indistintamente del tratamiento)	1	
Malignidad (excluyendo displasia) score 2 si >1	1(2)	
Total		
Daño: Cambio irreversible, no relacionado con la actividad inflamatoria, ocurrido desde el diagnóstico de LES, verificado por la valoración clínica y presente al menos durante 6 meses, a menos que fuese secundario a otro proceso. Los episodios repetidos deben ocurrir con al menos 6 meses de intervalo para puntuar 2. La misma lesión no puede ser puntuada 2 veces.		

Figura 3. Índice SDI. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* marzo de 1996;39(3):363-9.

La presencia de un daño precoz en el lupus es de valor pronóstico según este índice, en cambio las puntuaciones altas se asocian a una mayor mortalidad según la mayoría de los estudios. (13)

1.6 Tratamiento

El tratamiento del LES tiene que ser individualizado, y debe tener como propósito mejorar la calidad de vida del paciente, disminuyendo al mínimo tanto los signos y síntomas, como los efectos secundarios provocados por el tratamiento, ya que es infrecuente la remisión completa. (17)

Los antimaláricos, por sus efectos fotoprotectores, hipolipidemiantes, antiangiogénicos, antitrombóticos y, por, inhibir la función del factor activador de células B y de la fosfolipasa A2, se recomiendan en todos los pacientes con LES, salvo contraindicación. (12) Se recomienda su empleo en todos los pacientes independientemente de su gravedad durante períodos de brotes y de remisión, a dosis menores de 5 mg/kg/día (1) siendo de mayor utilidad hidroxicloroquina (17) y requiriendo esta un control oftalmológico anual después de 5 años de tratamiento por su posible toxicidad retiniana. (17)

Los brotes de la enfermedad se tratan inicialmente con AINES en casos de enfermedad leve, corticoides en casos de enfermedad moderada y corticoides orales o endovenosos en pulsos de 500-1.000 mg/d durante 3 días en casos den enfermedad grave. El tratamiento en moderadas y graves se continuará oralmente 0,5-1 mg/kg/día y se irá reduciendo semanalmente hasta llegar a una dosis de mantenimiento menor de 10 mg/día, utilizando

siempre que se pueda la dosis mínima que permita controlar la sintomatología para evitar el efecto adverso a largo plazo de estos fármacos. (1)

Con el fin de sustituir la terapia con glucocorticoides para evitar efectos secundarios o cuando existe una resistencia a estos, está la posibilidad de emplear inmunomoduladores como el micofenolato de mofetilo, el cual está indicado cuando la actividad es moderada o severa sin incluir las manifestaciones neuropsiquiátricas, la azatioprina y el metotrexato, los cuales son recomendados ante actividad leve-moderada tras una resistencia al tratamiento cuando no haya afectación renal.(17) Esta última es utilizada como primera opción en la afectación articular tras su fracaso con glucocorticoides. (9) La ciclofosfamida es útil cuando se encuentra algún órgano importante afectado, o como terapia de rescate frente a manifestaciones de órganos no importantes resistentes al tratamiento. (17)

También se puede emplear los fármacos biológicos como el belimumab, un anticuerpo monoclonal anti-BlyS capaz de inactivar la función linfocitaria y reducir la producción de Autoacs, útil en manifestaciones leves-moderadas (9), siendo eficaz en el 50% de los pacientes que cursan con fatiga, afectación cutánea o neuromuscular (1),o el rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, que se suele emplear ante una afección articular resistente al tratamiento, o una afectación grave que incluya afectación hematológica, del sistema nervioso central o en nefritis resistente. (9)

2. Biomarcadores de la actividad del LES

El lupus es una enfermedad, como se ha comentado anteriormente, que cursa normalmente con brotes clínicos. Con el fin de predecir dichos brotes, se realiza el análisis de biomarcadores de la enfermedad, siendo considerados estos como la medición de un evento genético, biológico, bioquímico, molecular o imagenológico, cuya alteración se relaciona con la patogénesis de la enfermedad y puede ser evaluados objetivamente en los laboratorios, permitiendo por tanto medir el grado de actividad de la enfermedad y predecir las recaídas clínicas. (18)

Los biomarcadores que se consideran que aumentan la sensibilidad y especificidad de la predicción de los brotes en el LES son los Autoacs anti-dsDNA y el descenso del complemento (C3 y C4) (19).

2.1 Ac anti dsDNA

Los Autoacs anti-dsDNA son los más específicos y se relacionan con la actividad de la enfermedad del lupus, por lo que se emplean por su valor específico tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la enfermedad. (20)

Están presentes hasta en un 70% de los pacientes, y pueden encontrarse hasta un año antes de las primeras manifestaciones clínicas, siendo por tanto un buen predictor de la enfermedad. (21) Son de gran utilidad, ya que se ha correlacionado principalmente con el riesgo de nefritis lúpica y con la afectación del sistema nervioso central (SNC), de modo que su presencia parece indicar peor pronóstico de la enfermedad. (1)

Los Autoacs anti-dsDNA son de isotipo IgM en personas sanas, los cuales tienen una baja afinidad por los Autoacs, en cambio las personas con lupus activo presentan otros isotipos con una mayor afinidad, como son el isotipo IgA que también está presente en la glomerulonefritis lúpica, y el isotipo IgG, que tienen la capacidad de activar el sistema de complemento, por lo que tendrá un papel importante en la patogenia y en la lesión renal en el lupus. Así pues, los Autoacs anti-dsDNA de isotipo IgG se consideran de mayor valor clínico y son los Autoacs de referencia respecto al diagnóstico y al seguimiento, siendo su presencia un factor de riesgo para el lupus. (20)

En concreto, la prevalencia de los Autoacs anti-dsDNA oscila entre un 80% en los pacientes con nefritis lúpica. (22) El depósito de Autoacs anti-dsDNA en el parénquima renal, junto con la reacción inflamatoria que ello conlleva, producen una inflamación glomerular y

túbulointersticial, que puede conducir a una glomeruloesclerosis progresiva y fibrosis túbulointersticial. (23)

A su vez los Autoacs anti-dsDNA parecen tener un papel en el SNC, dando lugar a anomalías de la cognición y la memoria, y la aparición de síntomas de lupus neuropsiquiátrico. (22)

Habitualmente cuanto mayor es el número de órganos y sistemas comprometidos por la enfermedad, mayores han sido los valores de Autoacs anti-dsDNA presentes en el suero de los pacientes con lupus, dando a entender que parece existir una relación significativa entre la elevación de estos Autoacs y la extensión del cuadro clínico. (24) Sin embargo, es importante tener en cuenta que la asociación de los Autoacs anti-dsDNA con la actividad del lupus, no siempre se cumple en todos los pacientes, ya que hay pacientes con niveles altos de estos Autoacs de forma mantenida en el tiempo, pero sin evidencia clínica de actividad, y pacientes con actividad clínica persistente con niveles bajos de Autoacs anti-dsDNA, por lo que siempre deben interpretarse los valores de Autoacs anti-dsDNA en el contexto del cuadro clínico completo. (25)

2.2 Complemento

Otro de los biomarcadores empleado para el seguimiento del lupus es el descenso de los niveles séricos del complemento, en concreto los componentes C3 y C4, que traduce el consumo de estos componentes debido a una activación del complemento que se produce durante la fase activa del lupus.

El sistema del complemento está formado por más de 30 proteínas, teniendo la mayoría de estas una función inflamatoria. La formación de inmunocomplejos entre el DNA y los Autoacs anti-dsDNA activan el complemento por la vía clásica principalmente, dando lugar a reacciones de hipersensibilidad de tipo III que darán lugar a una respuesta inflamatoria provocando daño en los órganos diana. (8)

Varios estudios recientes demostraron que los niveles plasmáticos de C3 y C4 se encuentran descendidos en los enfermos con lupus respecto a los individuos sanos, y además parece encontrarse una correlación de este descenso con la actividad de la enfermedad, por lo que este descenso del complemento podría predisponer a la aparición de los brotes. (26) Sin embargo, hay que tener en cuenta que la interpretación de los valores de los componentes del complemento no siempre se correlaciona con la actividad de la enfermedad.

A su vez, durante el periodo de la actividad del lupus también se ha visto una asociación significativa entre el consumo del complemento y con ello su descenso y el aumento en los niveles de Autoacs anti-dsDNA. (7)

La deficiencia del C3 da lugar a una función defectuosa del complemento, generando principalmente alteraciones en la generación del complejo de ataque de membrana (MAC), en la opsonización, en la actividad humoral, y en su función bactericida frente a infecciones piógenas. Los estudios realizados en pacientes con lupus encontraron una asociación del descenso de C3 fundamentalmente con la erupción malar, la fotosensibilidad, la artralgia, el raynaud, la fiebre y la glomerulonefritis hasta en un 28% de los casos. (27) (28)

La deficiencia del C4 completas, incluyendo sus fracciones C4a y C4b aunque son raras en la población humana, han demostrado ser uno de los factores genéticos más determinante que favorece el desarrollo de LES (29), ya que provoca un mal funcionamiento del complemento dando lugar principalmente a alteraciones la opsonización, la quimiotaxis, la actividad humoral, el aclaramiento de inmunocomplejos y las actividades bactericidas frente a microorganismos encapsulados. Así pues, los estudios de pacientes con lupus han relacionado su descenso sobre todo con la presencia de afectación multiorgánica y de glomerulonefritis en el 30% de los pacientes. (28)

Por tanto y la disminución de las concentraciones de los componentes C3 y C4 del complemento sérico puede servir como marcador de enfermedad activa en LES. A su vez, la demostración de la presencia de C3 y C4 en determinados tejidos puede ser útil para el diagnóstico de la enfermedad y sus complicaciones. (7)

3. Interleuquina 6 (IL-6)

3.1 IL-6 en la patogenia del LES

La IL-6 es una citoquina con múltiples funciones como la inmunoregulación, la inflamación y la hematopoyesis. Es secretada principalmente por linfocitos T, linfocitos B, monocitos, queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales y algunas células tumorales. La presencia de estímulos como infecciones, traumatismos u otras citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF), pueden desencadenar su producción. A su vez la IL-6 es capaz de inducir la expresión del factor de transcripción NF- κ B que es un potente inductor de expresión de IL-6 y de la transcripción de los genes de reactantes de fase aguda de los hepatocitos. (8)

En muchas células del organismo existe una glucoproteína (gp) 130, que tras la unión de la IL-6 con su receptor IL-6R induce la fosforilización de las tirosinquininas tipo *Janus* (JAK) y la posterior activación de los transductores y activadores de señales de la transcripción (STAT, del inglés, *signal transducer and activator of transcription*)-1 y STAT-3 que son capaces de trasladarse al núcleo y activar la expresión de sus genes diana.

El IL-6R está limitado a la membrana de los hepatocitos, monocitos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos, sin embargo, este receptor también puede encontrarse de forma soluble en la circulación sistémica y en los sitios inflamatorios, gracias a dos mecanismos; en primer lugar, debido a la carencia del dominio de anclaje a la membrana, y en segundo lugar debido a la proteólisis, la cual depende de la proteinasa ADAM (del inglés, *a disintegrin and metalloproteinase*)-17, que libera la forma anclada a la membrana de neutrófilos o macrófagos al medio. Esta forma soluble de IL-6R, permite por tanto inducir la señalización en células que carecen de IL-6R de membrana. (8)

La señalización clásica vía IL-6 con IL-6R de membrana tiene una acción antiinflamatoria fisiológica, en cambio la vía de transeñalización por la unión de IL-6 con IL-6 R soluble tiene acción proinflamatoria patológica en el cual se puede ver un reclutamiento de células mononucleares, un estímulo del músculo liso y del endotelio, la estimulación de células B, la inhibición apoptosis linfocitos T, la inhibición en la diferenciación linfocitos T reguladores y estimulación de Th 17.

La IL-6 es un factor soluble con acción local, sin embargo, el paso a la circulación permite la afectación sistémica. Los focos a distancia de interés son principalmente el SNC, el hígado, la médula ósea y la afectación vascular. A nivel SNC, parece ser responsable de la respuesta febril, dolor, fatiga, depresión o cambios en el carácter. A nivel del hígado, los hepatocitos expresan el IL-6R y la gp130, por lo que los efectos de la IL-6 van a repercutirse significativamente. Entre los efectos a este nivel destaca la expresión de genes de las proteínas fisiológicas como la albúmina o reactantes de fase aguda (SAA, PCR, fibrinógeno o ferritina), y la inducción de hepcidina, la cual justificaría la Anemia asociada a trastornos crónicos por el secuestro del hierro. A nivel de la médula ósea, es responsable de estimular la hematopoyesis y linfopoyesis, dando lugar la presencia de leucocitosis, neutrofilia y trombocitosis en sangre periférica. A nivel vascular promueve las moléculas de adhesión y mediadores inflamatorios, incrementando el riesgo cardiovascular y la aterosclerosis. A nivel inmunitario, la IL-6 estimula la diferenciación de células B vírgenes a células plasmáticas ocasionando la producción de Autoacs, la diferenciación de los linfocitos T vírgenes a un perfil de activación Th 17, y la disminución de los linfocitos T reguladores, favoreciendo por tanto la pérdida de tolerancia. (23)

A nivel local, en las articulaciones, la IL-6 estimula el paso de los linfocitos T vírgenes a Th 17, que a su vez estimulan a la producción de polimorfonucleares dando lugar a inflamación aguda, así pues, activa del complemento, y estimula las células B aumentando la presencia de Autoacs, que van a dar lugar a una sinovial inflamada y engrosada formando parte de la artritis lúpica. Esta artritis parece tener un carácter menos autoinmune en comparación con la artritis reumatoide (AR), ya que parece que en el lupus se produce una mayor conversión hacia Th 17. En el riñón normal, la IL-6 se localiza en el área mesangial y dentro de las paredes vasculares, sin embargo, en pacientes con nefritis lúpica, su expresión aumenta en las células mesangiales, siendo inducida principalmente por los podocitos. Se encuentra presente en los depósitos

inmunes glomerulares y en las células epiteliales tubulares renales proximales jugando éstas un papel fundamental en la inflamación inmunomediada. (23)

La expresión tubulointersticial de IL-6 se correlaciona con el depósito de IgG, los niveles circulantes de Autoacs anti-dsDNA y las anomalías tubulares, la infiltración de células inflamatorias, la atrofia tubular y la fibrosis intersticial en pacientes con nefritis lúpica proliferativa difusa.

Recientes estudios han demostrado que los Autoacs anti-dsDNA se unen a la anexina II en la superficie de las células mesangiales para inducir procesos inflamatorios favoreciendo una mayor transcripción y traducción de IL-6, pudiendo influir a posteriori en la cantidad de IL-6 secretada por las células mesangiales. Tanto las células inflamatorias activadas como las células renales residentes son capaces de producir y responder a la IL-6. Estos datos sugieren que la IL-6 puede tener un papel importante a nivel local en la nefritis lúpica.

3.2 IL-6 como biomarcador en la actividad del lupus

Son diversos los estudios que han documentado que los pacientes con lupus presentaban niveles séricos de IL-6 más altos que los controles sanos, siendo estos valores significativamente elevados respecto a la actividad de la enfermedad. (31)

Así pues, se han constatado valores de IL-6 más altos en los grupos de lupus activo severo respecto a los grupos con formas leves y moderadas, de modo que también fue mayor en el grupo de actividad moderada que en los leves (32) sugiriendo, por tanto, su involucración en la patogénesis del lupus.

La producción local de IL-6 se ha detectado en diferentes órganos destacando el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con afección del SNC, la orina de pacientes con afectación renal y la piel de personas con enfermedad cutánea. (33) Diversos estudios han demostrado que la relación de los valores de IL-6 coexiste con los síntomas del lupus, tales como la ulceración oral, la fatiga, la erupción facial o la proteinuria, incluso han demostrado que los cambios de la IL-6 en orina llegaron a anticipar los síntomas nefrológicos. (33)

A nivel renal, se ha observado que los valores de la IL-6 en la nefritis lúpica estaban significativamente elevados en suero, detectándose un incremento en su presencia a nivel glomerular y tubular. (31) La IL-6 en orina se correlacionó con los niveles de Autoacs anti-dsDNA y su valor disminuyó después del tratamiento en pacientes con nefritis lúpica. (31) Otras investigaciones demostraron que la IL-6 también se asociaba a anemia en personas con nefritis lúpica, siendo esta más grave cuanto mayor eran los niveles de IL-6 en sangre. (34) Uno de los estudios que se realizó en animales con lupus, fue la administración exógena de IL-6 humana recombinante en ratones NZB/W (del inglés, *New Zealand black/white*) que aumentó la velocidad del desarrollo de glomerulonefritis y aumentó la mortalidad (35), pudiendo considerarse este incremento de IL-6 como un mal pronóstico para el lupus.

Por otra parte, a nivel hemático se ha observado una relación entre el descenso de la hemoglobina y el aumento de la IL-6 sérica. (32) observándose también relación entre los niveles altos de IL-6 en el lupus y las manifestaciones hematológicas de la enfermedad. (31)

En cuanto al SNC, varios estudios han demostrado que los niveles de IL-6 en el LCR se encuentran elevados en pacientes en los casos con lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico (NPSLE). Los datos recalcan que los niveles de IL-6 en el LCR estaban asociados con la gravedad del NPSLE, siendo estos valores más altos en el estado confusional agudo en el NPSLE difuso. (36) Por tanto, la IL-6 parece ser responsable de la disfunción cognitiva, de los trastornos del estado del ánimo y de ansiedad, de la psicosis, la confusión aguda y la cefalea presenciada en el lupus neuropsiquiátrico. (37) Los resultados sugirieron que la IL-6 sérica podía tener un papel importante en la degradación de la barrera hematoencefálica en NPSLE (36), sugiriendo que la fuente de IL-6 no sólo se adquiere por vía intratecal, sino que también puede acceder al LCR desde la circulación sistémica a través de la barrera hematoencefálica lesionada, reflejando por tanto que el aumento de la IL-6 en suero puede estar relacionado con la actividad del SNC. (38) Por último, durante el embarazo con lupus, hay estudios que han sugerido que la presencia de IL-6 pueda alterar el desarrollo

cerebral fetal y aumentar la producción de Autoacs a nivel materno empeorando la situación clínica. (37)

Varios estudios han planteado que la terapia dirigida hacia la IL-6 podría ser una estrategia eficaz para el tratamiento del lupus, como se está abordando ya actualmente en el ensayo en fase II de PF-04236921, el cual es anticuerpo monoclonal que se une y neutraliza la IL-6 (39), la terapia con tocilizumab, en la cual se observaron mejoras en la actividad de la enfermedad y se redujeron los niveles de Autoacs anti-dsDNA (39), o el ensayo con ratones con el uso de Acs bloqueantes de la acción de IL-6 e IL-6R con el fin de prevenir el inicio y la progresión del lupus. (40)

Por tanto, el nivel sérico de IL-6 puede ser considerado un biomarcador prometedor para monitorizar la actividad de la enfermedad lupus. Además, cabe remarcar la importancia que puede llegar a tener la terapia dirigida contra la IL-6 en el tratamiento del lupus.

OBJETIVOS

El LES es una enfermedad con gran impacto en la calidad de vida y en la supervivencia de los pacientes, debido a la gravedad de algunas de sus manifestaciones clínicas y al mal pronóstico relacionado.

Existen diferentes algoritmos consensuados, aunque en algunos pacientes dichos algoritmos no predicen correctamente la evolución de su enfermedad por lo que se necesitan nuevas herramientas, que unidas a las ya utilizadas, permitan la detección de diversas manifestaciones clínicas en estos pacientes y permitan con ello una intervención más precoz.

Así la utilización de los biomarcadores clásicos en el LES (Autoacs anti-dsDNA y la disminución de los factores del complemento) junto a otros nuevos biomarcadores, nos pueden ayudar en el diagnóstico de algunas manifestaciones clínicas de la enfermedad. Resulta aconsejable que estos nuevos biomarcadores sean poco invasivos, accesibles a los centros especializados en el seguimiento de estos enfermos, reproducibles, no excesivamente costosos y con una aceptable asociación clínica.

Por ello, en el presente trabajo se plantea el estudio de la interleuquina-6 (IL-6) como biomarcador de la actividad clínica, así como de algunas de las manifestaciones clínicas características del LES y su correlación con los biomarcadores ya definidos en esta enfermedad.

1. Objetivo general

El presente estudio tiene como objetivo principal analizar la utilidad de la IL-6 como biomarcador en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

2. Objetivos específicos

Los objetivos específicos de este estudio son:

1. Analizar la asociación de la IL-6 con la actividad clínica del LES mediante la escala SLEDAI.
2. Analizar la asociación de la IL-6 con las principales manifestaciones clínicas del LES.
3. Analizar la correlación de la IL-6 con biomarcadores serológicos de actividad en el LES como los Autosacs anti-dsDNA, y el complemento.
4. Analizar la correlación de la IL-6 con otros parámetros inmunológicos e inflamatorios en el LES.
5. Analizar si los valores de IL-6 y de los marcadores inflamatorios permiten determinar el tiempo medio en que se pueden iniciar las principales manifestaciones clínicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

El presente trabajo se trata de un estudio observacional longitudinal prospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de LES según la clasificación de la *European League Against Rheumatism EULAR/ACR* en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

La selección de los pacientes se realizó empleando el Sistema Informático de Laboratorio instalado en los laboratorios del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Modulab Laboratorio Versión 3.1.01 (Werfen).

El período analizado está comprendido entre enero del 2017 y octubre del 2021, en el cual se incluyeron aquellos pacientes que cumpliesen los siguientes criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años.
- Tener realizada la cuantificación de IL-6 en suero.

Finalmente se incluyeron un total de 587 peticiones de pacientes con LES que incluían la cuantificación de IL-6 correspondientes a 142 pacientes a lo largo del seguimiento de su enfermedad. Al tratarse de una enfermedad como el LES, que cursa con distintos brotes de actividad con un amplio espectro de distintas manifestaciones clínicas, con la inclusión en este estudio de diferentes peticiones de distintos pacientes a lo largo de su evolución se ha pretendido tener una cohorte representativa que cubriera el espectro de la diferente actividad del LES y sus diferentes manifestaciones clínicas y poder asociar los valores de IL-6 obtenidos en cada momento con la actividad y las manifestaciones clínicas que presentaba el paciente en cuando se realizó la extracción de la muestra. Por ello, a lo largo de la exposición de los resultados de los estudios de asociación de la IL-6 con la actividad del LES y sus manifestaciones clínicas no se hará referencia a pacientes si no a peticiones.

2. Definición de las variables

La variable principal estudiada en el presente trabajo ha sido la interleuquina 6 (IL-6). La IL-6 fue analizada de forma cuantitativa en suero y dicotomizada para el punto de corte indicado en la sección Material y Métodos (5 pg/ml). La cuantificación se realizó mediante un ensayo inmunoenzimático específico (ELISA) para medir los niveles séricos de IL-6 según el protocolo del fabricante (Diacclone).

Por otra parte, se recogieron los datos demográficos correspondientes a: edad y el sexo de los pacientes incluidos en el estudio.

2.1 Manifestaciones clínicas

Para cada una de las muestras analizadas se recogieron los datos clínicos correspondientes a:

- Ausencia de sintomatología.
- Valor obtenido en el índice SLEDAI total.
- Valor obtenido en el índice SLEDAI clínico (excluyendo los ítems analíticos: disminución del complemento y autoacs. anti-dsDNA).

El Índice SLEDAI total se dicotomizó tomando como punto de corte un valor de 4, valor establecido para indicar que el LES está activo.

Respecto al Índice SLEDAI clínico (excluyendo los ítems analíticos), aunque no es un índice establecido oficialmente, se usa habitualmente en la práctica clínica para valorar la actividad del LES dependiente de la presencia de distintas manifestaciones clínicas. Se considera que está en remisión cuando el SLEDAI clínico tiene un valor de 0 independientemente de los valores serológicos (el complemento ni el ac anti-DNA), pudiendo estar el paciente en tratamiento con anitimaláricos, dosis bajas de corticoides, y/o inmunosupresores estables. (41)

Además, para cada una de las muestras analizadas se recogió también la presencia de las manifestaciones clínicas características del LES que el paciente presentaba en el momento de extracción de la muestra correspondiente:

- Artritis.
- Miositis.
- Neuritis.
- Nefritis.
- Lupus cutáneo.
- Aftas.
- Serositis.
- Afectación hematológica.
- Leucopenia
- Trombopenia.

El porcentaje de las determinaciones tomadas a los pacientes fue de 27% a los 0 meses, 10,2% a los 3 meses, 10,7% a los 6 meses, 11,3% a los 9 meses, 8,6% a los 12 meses, 7,5%, a los 15 meses, 7,1% a los 18 meses, 4,6% a los 21 meses, 2,5% a los 24 meses, 1,9% a los 27 meses, 1,7% a los 30 meses, 1,7% a los 33 meses, 1,3 a los 36 meses, 1,5% a los 39 meses, 0,6% a los 42 meses, 0,8% a los 45 meses, 0,2% a los 48 meses, 0,4% a los 54 meses, 0,2% a los 57 meses, y 0,2% a los meses.

2.2 Pruebas analíticas

Además de la cuantificación de IL-6 en suero, para cada una de las muestras analizadas se recogieron los datos correspondientes a otros parámetros analíticos inmunológicos e inflamatorios analizados en el momento de extracción de la muestra correspondiente:

- Autoacs. Anti-dsDNA.
- Factor 3 del complemento.
- Factor 4 del complemento.
- Anticuerpos anti-nucleares (ANA).
- Proteína C reactiva (PCR).
- Velocidad de sedimentación globular (VSG).

En la **Tabla 2** se muestran la técnica empleada para la determinación de cada uno de los distintos parámetros analíticos incluidos en el estudio y los rangos biológicos de normalidad.

Tabla 2. Parámetros analíticos analizados en el estudio.

Parámetro analítico	Técnica	Rango biológico
Interleuquina 6 (IL-6)	ELISA	0-5 pg/ml
Autoanticuerpos anti-dsDNA	Quimioluminiscencia	<35 UI/ml
Factor 3 del complemento	Nefelometría	79-152 mg/dl
Factor 4 del complemento	Nefelometría	10-40 mg/dl
Anticuerpos anti-nucleares (ANA)	Inmunofluorescencia	<1/80
Proteína C reactiva (PCR)	Nefelometría	0,2-6,1 mg/l
Velocidad de sedimentación globular (VSG)	Fotometría capilar	0-15 mm

2.3 Análisis estadístico

En primer lugar, se ha realizado un estudio descriptivo de todas las variables que forman parte del estudio, mediante la media y desviación estándar en el caso de que las variables cuantitativas sigan una distribución normal, y mediana y rango intercuartílico en caso de no seguir una distribución normal, y con frecuencias absolutas y porcentajes en caso de ser las variables cualitativas.

En segundo lugar, se ha llevado a cabo un análisis bivalente entre la variable principal del estudio (IL-6) y el resto de las variables clínicas (actividad y las distintas manifestaciones indicadas en el punto 2.1 de la sección Materiales y Métodos) así como para los Autoacs anti-dsDNA y los ANA, empleando el análisis estadístico Chi-Cuadrado para las variables independientes cualitativas, analizando los residuales de *Haberman* para determinar entre qué

categorías de las variables existe asociación. Para el estudio de correlación entre variables cualitativas se realizó un análisis de regresión lineal y el coeficiente de correlación múltiple R considerando en valores absolutos: correlación inexistente ($0 < R < 0,09$), correlación débil ($0,10 < R < 0,29$), correlación moderada ($0,30 < R < 0,50$) y correlación fuerte ($0,51 < R < 1$).

El nivel de significación se fija en $p < 0,05$ y los paquetes de software empleados serán Excel 2010 Office 365 (Microsoft) y *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 22.0 con licencia de la Universidad de Zaragoza.

De forma secuencial y con el objetivo de conocer si existían diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de las distintas manifestaciones clínicas del LES a lo largo del seguimiento del estudio entre los pacientes que tenían valores de los indicadores inflamatorios superiores a los puntos de corte se realizó el análisis mediante las curvas de *Kaplan-Meier* y el estudio mediante el test de *log Rank*. En este caso las 587 peticiones de los 142 pacientes incluidos en el estudio, se estratificaron para cada paciente en 5 puntos temporales desde su inclusión en la cohorte de estudio: 0 meses (primera petición de cada paciente incluida en el estudio); 15 meses, 30 meses, 45 meses y 60 meses.

2.4 Consideraciones éticas

El estudio realizado en el presente trabajo ha obtenido el informe dictamen favorable desde el Comité de Ética de la Investigación Clínica de la Comunidad de Aragón (CEICA) con el número de acta 08/2022. Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron el Consentimiento Informado (versión 1.1 16/04/2022).

Para la realización del estudio se ha utilizado una base de datos anonimizada que impedía acceder a la identidad del paciente de modo que, durante todo el estudio, tanto en la base de datos empleada para su registro como su posterior análisis, no se incluyeron datos que permitieran la identificación personal del paciente.

RESULTADOS

1. Datos demográficos

Tal y como se ha indicado el presente estudio incluye 587 muestras obtenidas de 142 pacientes diagnosticados de LES de los cuales el 86,6% fueron mujeres y el 13,4% fueron hombres (**Figura 4**).

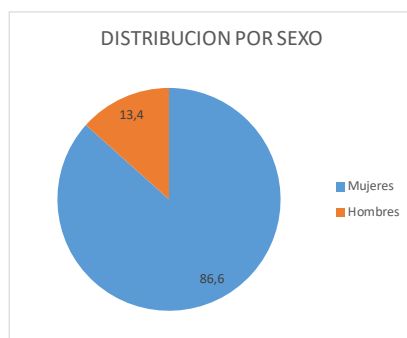


Figura 4. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio por sexo.

En cuanto a la edad, la media de la edad de todos los pacientes fue de $51,4 \pm 15,6$ años, siendo la media de la edad en mujeres de $51,2 \pm 15,5$ años y de $53,0 \pm 16,8$ años en los hombres. La edad mínima tanto en mujeres como en hombres fue de 20 años y la edad máxima fue de 81 años en las mujeres y de 84 en los hombres.

2. Datos clínicos

2.1 Índice SLEDAI

Los valores del SLEDAI total de todas las peticiones incluidas en el estudio, así como el valor del SLEDAI clínico (excluyendo los ítems analíticos: disminución del complemento, Autoacs anti-dsDNA) se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Índice SLEDAI total y clínico de las peticiones analizadas en el estudio.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
SLEDAI_total	584	0	15	3,27	3,14
SLEDAI_clínico	585	0	12	1,82	2,72

El índice SLEDAI total en todas las peticiones incluidas en el estudio presentó una media de $3,27 \pm 3,14$ mientras que el Índice SLEDAI excluyendo los ítems analíticos incluidos en el mismo fue de $1,82 \pm 2,72$.

También se analizó para cada petición incluida en el estudio si el paciente presentaba sintomatología o no en el momento de la extracción, así como el valor del Índice SLEDAI que presentaba en dicho momento (**Tabla 4**).

Tabla 4. Presencia de sintomatología e Índice SLEDAI mayor de 4 de las peticiones analizadas en el estudio.

	N	Sí		No	
		(N)	(%)	(N)	(%)
Asintomático	585	359	61,2	226	38,5
SLEDAI >4	587	140	23,9	447	76,1

En el 61,2% de las peticiones incluidas en el estudio los pacientes no presentaron sintomatología. Cuando se dicotomizó el Índice SLEDAI de las peticiones, en el 23,9% de las mismas se observó un Índice SLEDAI >4.

Respecto a las principales manifestaciones clínicas características del LES, los resultados se muestran en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Presencia de las manifestaciones clínicas incluidas en el Índice SLEDAI de las peticiones analizadas en el estudio.

	N	Sí		No	
		(N)	(%)	(N)	(%)
Artritis	587	115	19,6	472	80,4
Miositis	587	13	2,2	574	97,8
Neuritis	587	10	1,7	577	98,3
Nefritis	587	51	8,7	536	91,3
Lupus cutáneo	587	46	7,8	541	92,2
Aftas	587	17	2,9	570	97,1
Serositis	587	20	3,4	567	96,6
Lupus hematológico	587	29	4,9	558	95,1
Leucopenia	587	15	2,6	572	97,4
Trombopenia	587	18	3,1	569	96,9

Como se puede observar, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la artritis que se presentó en el 19,6% de las peticiones incluidas en el estudio, la nefritis que se presentó en el 8,7% de las peticiones y el lupus cutáneo que se presentó en el 7,8%. Otras manifestaciones clínicas que se observaron fueron la miositis en el 2,2% de las peticiones incluidas en el estudio, neuritis en el 1,7%, aftas en el 2,9%, serositis, manifestaciones hematológicas en el 4,9%, leucopenia en el 2,6% y trombopenia en el 3,1%.

2.2 Pruebas analíticas

En lo referente a los ANA y a los Autoacs anti-dsDNA, ambas variables se dicotomizaron para sus respectivos puntos de corte indicados en la sección Material y Métodos. Los resultados obtenidos para dichas determinaciones analíticas realizadas en las peticiones incluidas en el estudio se muestran en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Valores de ANA y Autoacs anti-dsDNA de las peticiones analizadas en el estudio.

	N	Positivo		Negativo	
		(N)	(%)	(N)	(%)
Anticuerpos anti-nucleares	587	41	7,0	546	93,0
Autoacs anti-dsDNA	574	191	33,3	383	66,6

La determinación de los ANA se realizó en las 587 peticiones siendo positivo en 41 de ellas (7%). La determinación de los Autoacs anti-dsDNA se realizó en 574 de las peticiones siendo positivos en 191 peticiones (33,3%).

Respecto al resto de variables analíticas, las medias de los resultados obtenidos en las peticiones incluidas en el estudio se muestran en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Valores de las variables analíticas cuantitativas de las peticiones analizadas en el estudio.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
IL-6 (pg/ml)	587	0,03	50,00	4,57	5,43
C3 (mg/dl)	587	29,0	172,00	89,25	21,68
C4 (mg/dl)	587	3,80	44,60	17,74	7,43
PCR (mg/dl)	556	0,20	73,50	4,04	6,49
VSG (mm/h)	584	2,00	116,00	15,70	16,46

La media de la variable principal estudiada en el presente trabajo, IL-6, fue de $4,57 \pm 5,43$ pg/ml. Para los estudios de asociación de la IL-6 con la actividad de la enfermedad y las distintas manifestaciones clínicas, se dicotomizó los niveles de IL-6 para el punto de corte de 5 pg/ml observándose valores de IL-6 >5 pg/ml en 158 peticiones (26,9%).

3. Asociación de la IL-6 con la actividad y las manifestaciones clínicas del LES

3.1 Asociación de la IL-6 con la actividad del LES

En primer lugar, se llevó a cabo el estudio de asociación de la IL-6 con la presencia de sintomatología en las peticiones incluidas en el estudio (**Figura 5 A**). Cuando la IL-6 se dicotomizó para valores de 5 pg/ml, el 42% de las peticiones que mostraban síntomas tenían valores de IL-6 >5 pg/ml mientras que en las peticiones asintomáticas un 17,5% presentaban valores de IL-6 >5 pg/ml. La significación fue de $p<0,0001$.

También se analizó la relación entre los valores de IL-6 y el Índice SLEDAI observado en las peticiones incluidas en el estudio (**Figura 5 B**). El 52,9% de las peticiones en las que el Índice SLEDAI era >4 presentaron valores de IL-6 >5 pg/ml mientras que el porcentaje se redujo al 18,8% en las peticiones con un Índice SLEDAI <4 . También en este caso, la significación fue de $p<0,0001$.

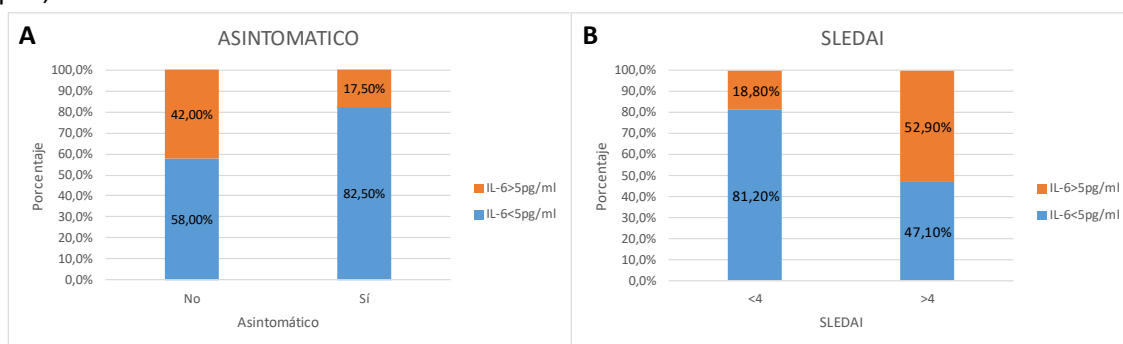


Figura 5. Asociación de IL-6 con la actividad del LES.

3.2 Asociación de la IL-6 con las manifestaciones clínicas del LES

3.2.1 Manifestaciones musculo-esqueléticas: artritis y miositis

Posteriormente se estudió la asociación de la IL-6 con la presencia de distintas manifestaciones clínicas incluidas dentro de los ítems del Índice SLEDAI. Se analizó en primer lugar la asociación con manifestaciones musculo-esqueléticas como la artritis y la miositis. En el caso de la artritis el 40% de las peticiones que mostraban artritis tenían valores de IL-6 >5 pg/ml mientras que el 23,7% de las peticiones sin artritis presentaban una IL-6 >5 pg/ml (**Figura 6 A**). En este caso fue de $p=0,001$.

En el caso de la miositis, en el 61,5% de las peticiones que presentaron miositis tuvieron un valor de IL-6 >5 pg/ml reduciéndose el porcentaje al 26,1% en los pacientes sin miositis. (**Figura 6 B**). En el caso de la miositis la significación fue de $p=0,004$.

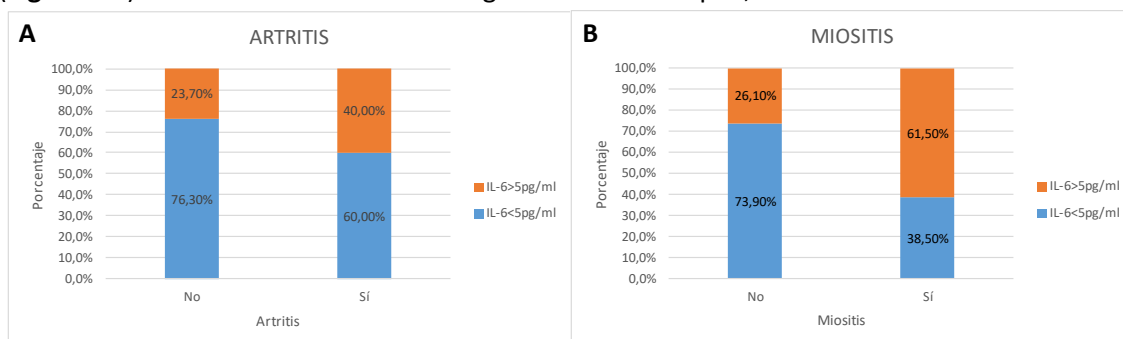


Figura 6. Asociación de IL-6 con la artritis y la miositis en el LES.

3.2.2 Nefritis, neuritis y serositis

Otras de las manifestaciones clínicas con las que se estudió la asociación con IL-6 fueron la nefritis, neuritis y serositis. Para la nefritis, el 60,8% de las peticiones que presentaban nefritis tenían valores de IL-6 >5 pg/ml respecto al 23,7% en pacientes sin nefritis. (**Figura 7 A**). La significación fue de $p < 0,0001$ lo que indica que existe una asociación entre los valores de IL-6 y la presencia de nefritis.

En el caso de la neuritis, el 60% de las peticiones que la presentaron tuvieron una IL-6 >5 pg/ml, siendo del 26,3% en los pacientes sin neuritis. (**Figura 7 B**). En este caso, la significación fue de $p = 0,017$.

Por último, el 55% de las peticiones en las que se constató la presencia de serositis presentaron valores de IL-6 >5 pg/ml mientras que el 25,9% de los pacientes sin serositis tenían una IL-6 >5 pg/ml (**Figura 7 C**). Para la serositis la significación fue de $p = 0,004$.

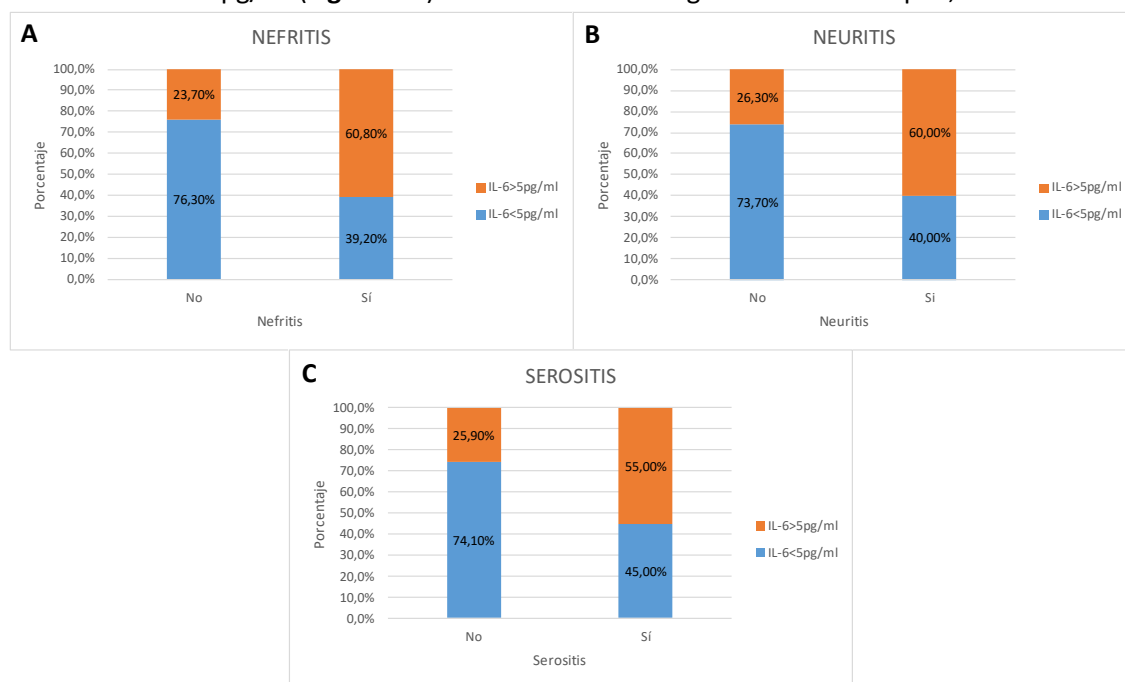


Figura 7. Asociación de IL-6 con la nefritis, neuritis y serositis en el LES.

3.2.3 Manifestaciones muco-cutáneas

También se analizó la asociación con IL-6 con las manifestaciones cutáneas típicas del LES y con la presencia de aftas. En el caso del lupus cutáneo cuando la IL-6 se dicotomizó para valores de >5 pg/ml, el 23,9% de las peticiones que mostraban manifestaciones cutáneas del LES tenían valores de IL-6 >5 pg/ml siendo del 23,9% en las peticiones sin manifestaciones cutáneas. (**Figura 8 A**). Para la asociación de la IL-6 con el lupus cutáneo la significación fue de $p = 0,632$.

En el caso de las aftas, en el 11,8% de las peticiones que presentaron aftas tuvieron un valor de IL-6 >5 pg/ml y el 27,4% de las peticiones sin aftas presentaron una IL-6 >5pg/ml. (**Figura 8 B**). En este caso la significación fue de $p = 0,153$.

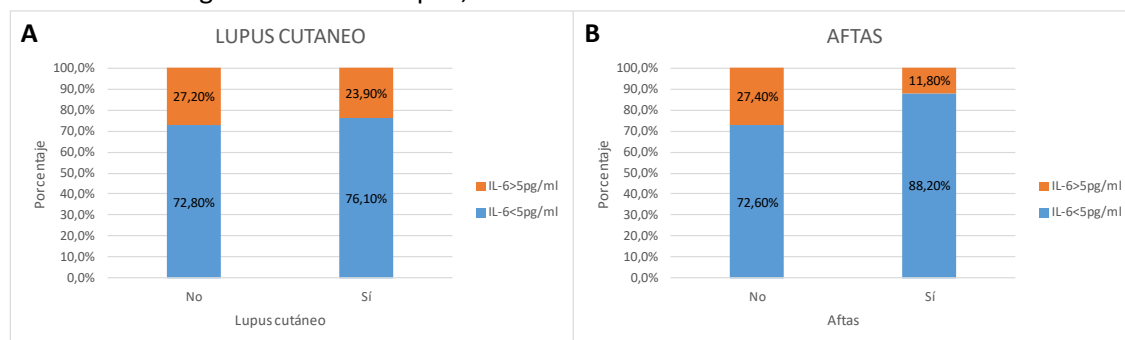


Figura 8. Asociación de IL-6 con el lupus cutáneo y aftas en el LES.

3.2.4 Manifestaciones hematológicas

Por último, se estudió la asociación de IL-6 con la presencia de manifestaciones hematológicas, la leucopenia y la trombopenia. En el caso de las manifestaciones hematológicas, el 62,1% de las peticiones que presentaban manifestaciones hematológicas tenían valores de IL-6 >5 pg/ml siendo el porcentaje del 25,1% en las peticiones sin manifestaciones hematológicas (**Figura 9 A**). Para el lupus hematológico la significación fue de $p < 0,0001$ lo que indica que existe una asociación entre la IL-6 y la presencia de manifestaciones hematológicas.

En las peticiones que presentaron leucopenia, el 53,3% tuvieron un valor de IL-6 >5 pg/ml, siendo del 26,2% en las peticiones sin leucopenia. (**Figura 9 B**). En este caso, la significación fue de $p = 0,019$ indicando que existe una asociación de la IL-6 y la presencia de leucopenia.

Por último, en el caso de la trombopenia, el 61,1% de las peticiones que mostraban trombopenia presentaron valores de IL-6 >5 pg/ml mientras que el 25,8% sin trombopenia tenían una IL-6 >5 pg/ml. (**Figura 9 C**). La significación fue de $p = 0,001$ indicando que existe una asociación entre los valores de IL-6 y la presencia de trombopenia.

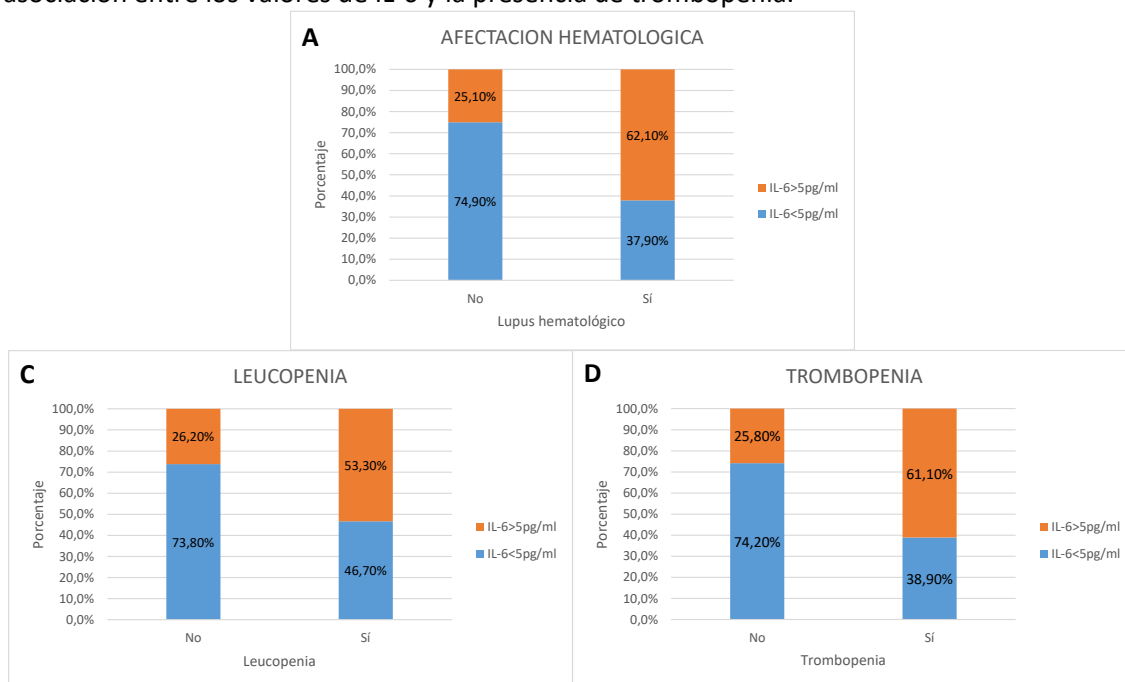


Figura 9. Asociación de IL-6 con las manifestaciones hematológicas, leucopenia y trombopenia en el LES.

4. Correlación de la IL-6 con otros parámetros analíticos

4.1 Correlación de la IL-6 con otros biomarcadores del LES

También se analizó la correlación de la IL-6 con otros biomarcadores empleados en LES como son los valores séricos del complemento y la presencia de Autoacs anti-dsDNA.

4.1.1 Correlación de la IL-6 con el complemento

En primer lugar, se analizó la correlación entre los valores de IL-6 y los valores de los factores C3 y C4 del complemento en las peticiones incluidas en el estudio (**Figura 10**). En el caso de la correlación entre el factor C3 y la IL-6 el coeficiente de correlación múltiple R fue de 0,0036 (**Figura 10 A**), mientras que para el factor C4 el coeficiente R fue de 0,0704 (**Figura 10 B**). En ambos casos no hubo correlación entre los valores de los factores del complemento y los valores de IL-6.

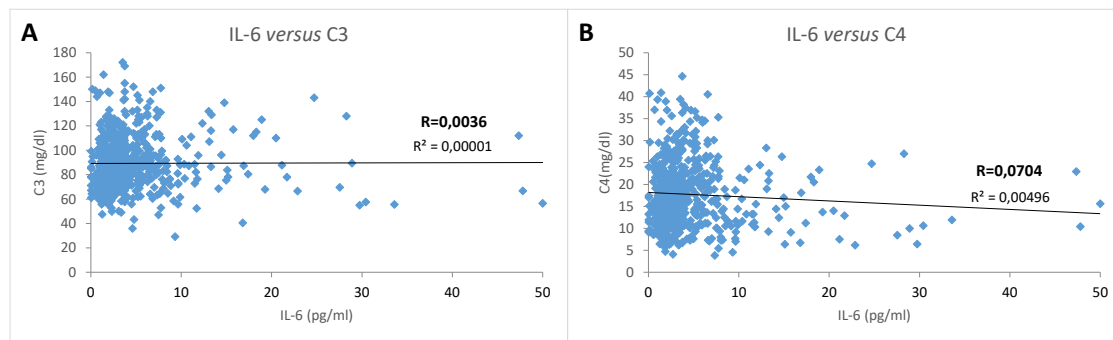


Figura 10. Correlación de los valores de IL-6 con los valores de los factores C3 y C4 del complemento.

4.1.2 Correlación de la IL-6 con los Autoacs anti-dsDNA

Posteriormente se estudió la asociación de los valores de IL-6 con la presencia de Autoacs anti-dsDNA. Los valores de IL-6, como en los análisis anteriores, se dicotomizaron para el punto de corte de 5 pg/ml. Los valores de los Autoacs anti-dsDNA se dicotomizaron en positivo/negativo según su punto de corte indicado en la sección Material y Métodos (**Figura 11**).

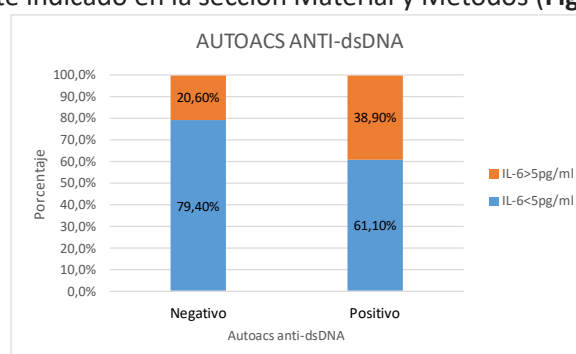


Figura 11. Asociación de IL-6 con los Autoacs anti-dsDNA.

El 38,9% de las peticiones que mostraban tenían Autoacs anti-dsDNA positivos tenían valores de IL-6 >5 pg/ml mientras que en las peticiones con Autoacs anti-dsDNA negativos un 20,6% presentaban valores de IL-6 >5 pg/ml (**Figura 11**). Para los Autoacs anti-dsDNA la significación fue de $p < 0,0001$.

4.2 Correlación de la IL-6 con los anticuerpos anti-nucleares (ANA)

Posteriormente se analizó la correlación de la IL-6 con los ANA. Para ello, los valores de los ANA se dicotomizaron en positivo/negativo, y los valores de IL-6 se dicotomizaron para el punto de corte de 5 pg/ml.

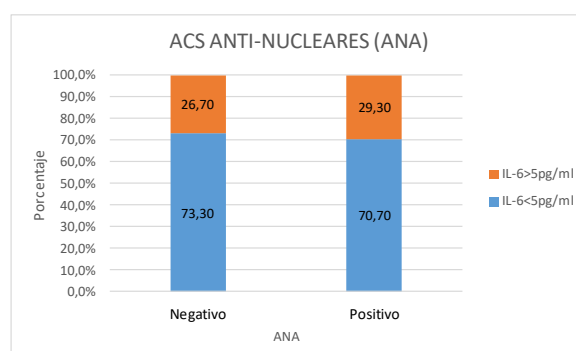


Figura 12. Correlación de los valores de IL-6 con los ANA.

El 29,3% de las peticiones que mostraban ANA positivos tenían valores de IL-6 >5 pg/ml siendo del 26,7% en las peticiones con ANA negativos (**Figura 12**). En este caso la significación fue de $p=0,725$.

4.3 Correlación de la IL-6 con parámetros analíticos de inflamación

Por último, se estudió la correlación de la IL-6 con parámetros analíticos de inflamación como son la PCR y la VSG (**Figura 14**).

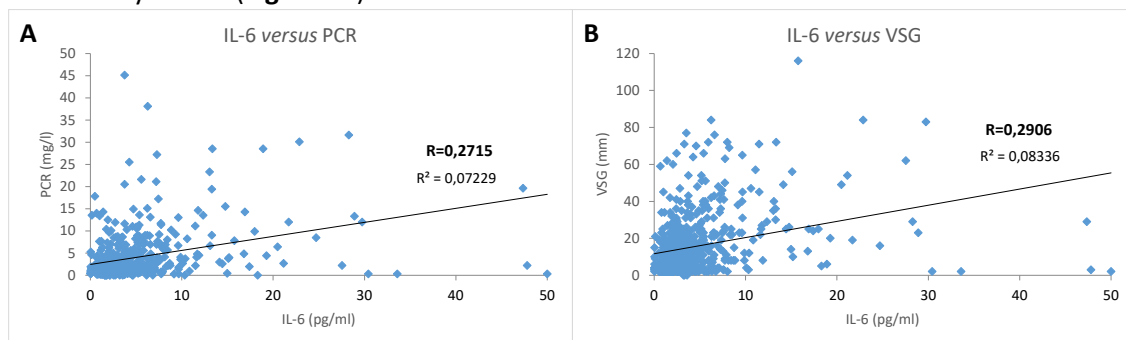


Figura 13. Correlación de los valores de IL-6 con los valores de parámetros analíticos de inflamación PCR y VSG.

En el caso de la correlación entre la PCR y la IL-6 el coeficiente R fue de 0,2715 (**Figura 13 A**). Para la VSG el coeficiente R fue de 0,2906 (**Figura 13 B**).

4.4 Estudio de seguimiento

Tras analizar la asociación de la IL-6 con la actividad del LES y la presencia de distintas manifestaciones clínicas del LES incluidas en el Índice SLEDAI, se llevó a cabo un estudio de seguimiento de estas mismas variables en los pacientes incluidos en el estudio en función de los niveles de IL-6, PCR y VSG empleando los puntos de corte que indican un valor elevado para cada una de los 3 parámetros.

4.4.1 Seguimiento de la sintomatología y la actividad del LES

En el caso de la presencia de sintomatología de forma global (**Figura 14 A**), el 56,8% de los pacientes con una IL-6 <5 pg/ml presentaron sintomatología en un tiempo medio de aparición de 11,6 meses mientras que el 89% de los pacientes con una IL-6 >5 pg/ml la presentaron en un tiempo medio de 5,7 meses siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa ($p<0,001$, **Tabla A 1**). En el caso de la PCR y la VSG cuando se dicotomizaron los pacientes según sus respectivos puntos de corte de 6,1 mg/l y de 15 mm, no se observaron diferencias en la aparición de sintomatología (**Figura A 1 A y B, Tabla A 1**).

Respecto a la actividad del LES, cuando ésta se valoró con un Índice SLEDAI >4, el 41,3% de los pacientes con una IL-6 <5 pg/ml mostraron un Índice SLEDAI en tiempo medio de aparición de 14,7 meses mientras que en los pacientes con una IL-6 >5 pg/ml el 85,7% mostraron un Índice SLEDAI >4 en un tiempo medido de 6,6 meses (**Figura 14 B**). En este caso la diferencia entre ambos grupos fue significativa ($p<0,001$, **Tabla A 1**). Al dicotomizar los pacientes para la PCR y la VSG según sus puntos de corte (6,1 mg/l y 15 mm respectivamente), no se observaron diferencias en la valoración de la actividad del LES (**Figura A 1 C y D, Tabla A 1**).

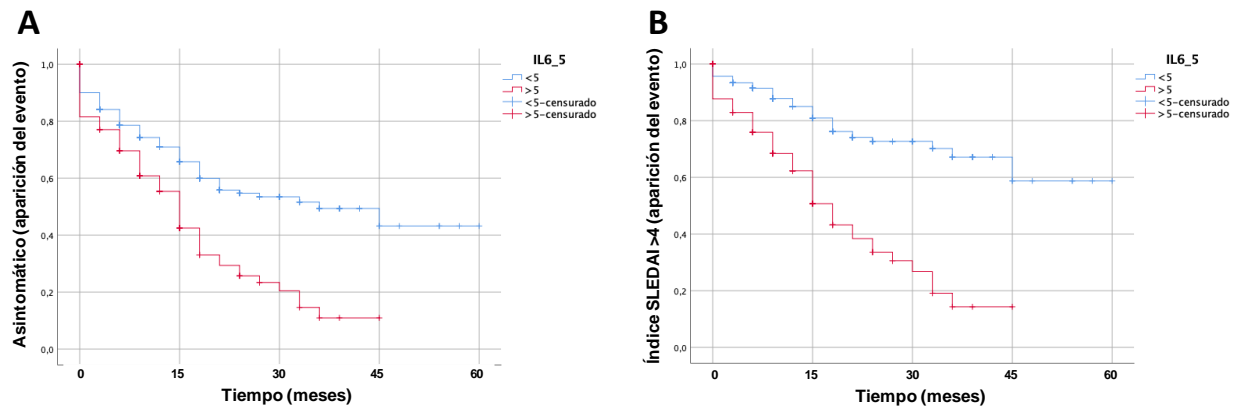


Figura 14. Seguimiento de la presencia de síntomas y la actividad del LES (índice SLEDAI) en los pacientes incluidos en el estudio en función de los niveles de IL-6.

4.4.2 Seguimiento de las manifestaciones musculoesqueléticas

En los pacientes con una IL-6 <5 pg/ml el 29,5% presentaron artritis en un tiempo medio de aparición de 15,1 meses mientras que el 62,4% de los pacientes con una IL-6 >5 pg/ml la presentaron en un tiempo medio de 8,6 meses (**Figura 15 A**). La diferencia entre ambos grupos en el caso de la artritis fue significativa ($p < 0,001$, **Tabla A 1**). En el caso de la PCR y la VSG cuando se dicotomizaron los pacientes según sus respectivos puntos de corte, no se observaron diferencias en la aparición de artritis (**Figura A 2 A y B, Tabla A 1**).

En lo referente a la miositis, el 1,8% de los pacientes con una IL-6 <5 pg/ml mostraron miositis en tiempo medio de aparición de 19,7 meses. Para los pacientes con una IL-6 >5 pg/ml, el 11,3% mostraron miositis en un tiempo medido de 13,7 meses (**Figura 15 B, Tabla A1**). En este caso de la miositis, la diferencia entre ambos grupos fue significativa ($p = 0,002$, **Tabla A 1**). Cuando se dicotomizaron los pacientes según los respectivos puntos de corte para la PCR y la VSG, no se observaron diferencias entre ambos grupos cuando se valoró la presencia de miositis (**Figura A 2 C y D, Tabla A 1**).

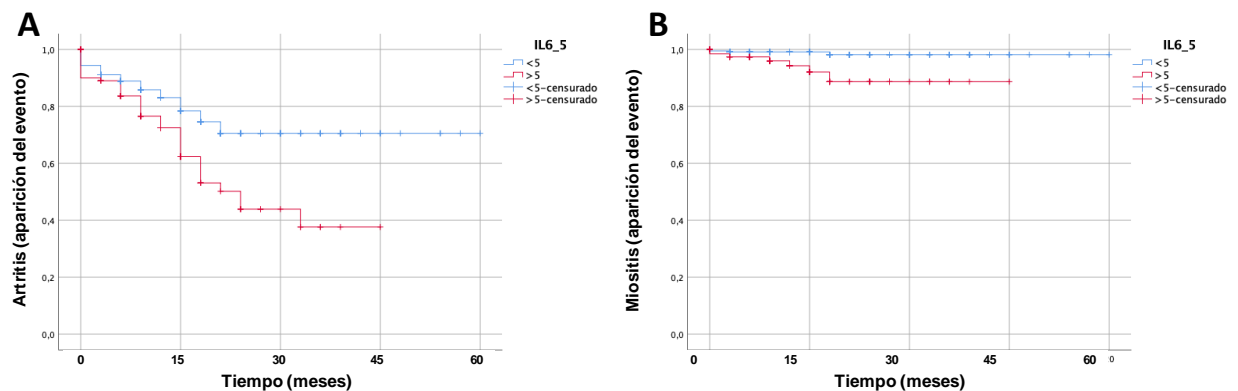


Figura 15. Seguimiento de la presencia de artritis y miositis en los pacientes incluidos en el estudio en función de los niveles de IL-6.

4.4.3 Seguimiento de la nefritis, neuritis y serositis

El 10% de los pacientes con una IL-6 <5 pg/ml mostraron nefritis en un tiempo medio de aparición de 18,7 meses mientras que el 37,5% de los pacientes con una IL-6 >5 pg/ml presentaron nefritis en un tiempo medio de 11,7 meses siendo la diferencia entre ambos grupos significativa ($p < 0,001$, **Tabla A 1**). En el caso de la PCR, presentaron nefritis el 1,2% de los pacientes con una PCR <6,1 mg/l y el 19,5% de los pacientes con una PCR >6,1 mg/l (**Figura A 3 A**) siendo los tiempos medios de aparición de 18,8 y de 17,3 meses respectivamente. Para la PCR la diferencia entre ambos grupos fue significativa ($p = 0,047$, **Tabla A1**). En el caso de la

VSG para un punto de corte de 15 mm, no se observaron diferencias en la aparición nefritis entre ambos grupos (**Figura A 3 B, Tabla A 1**).

Respecto a la neuritis, el 2,5% de los pacientes con una IL-6 <5 pg/ml presentaron neuritis en tiempo medio de aparición de 19,6 meses mientras que en los pacientes con una IL-6 >5 pg/ml el 7,8% mostraron neuritis en un tiempo medido de 17,3 meses (**Figura 16 B**) siendo la diferencia entre ambos grupos fue significativa ($p=0,047$, **Tabla A 1**). Cuando se dicotomizaron los pacientes para la PCR y la VSG según sus puntos de corte, no se observaron diferencias en la presencia de neuritis (**Figura A 1 C y D, Tabla A 1**).

Por último, en el caso de la serositis (**Figura 16 C**), el 4,9% de los pacientes con una IL-6 <5 pg/ml la presentaron en un tiempo medio de aparición de 19,2 meses siendo el porcentaje del 52,3% en los pacientes con una IL-6 >5 pg/ml en un tiempo medio de 12,2 meses siendo la diferencia entre ambos grupos significativa ($p=0,002$, **Tabla A 1**). En el caso de la PCR para un punto de corte de 6,1 mg/l, no se observaron diferencias en la aparición de serositis entre ambos grupos (**Figura A 3 E, Tabla A 1**). En el caso de la VSG el 3,5% de los pacientes con una VSG <15 mm presentaron serositis mientras que la presentaron el 35,4% de los pacientes con una VSG >15 mm (**Figura A 3 F. Tabla A 1**) siendo los tiempos medios de aparición de 17,4 y de 16,2 meses respectivamente. En el caso de la VSG la diferencia entre ambos grupos fue significativa ($p=0,029$, **Tabla A1**).

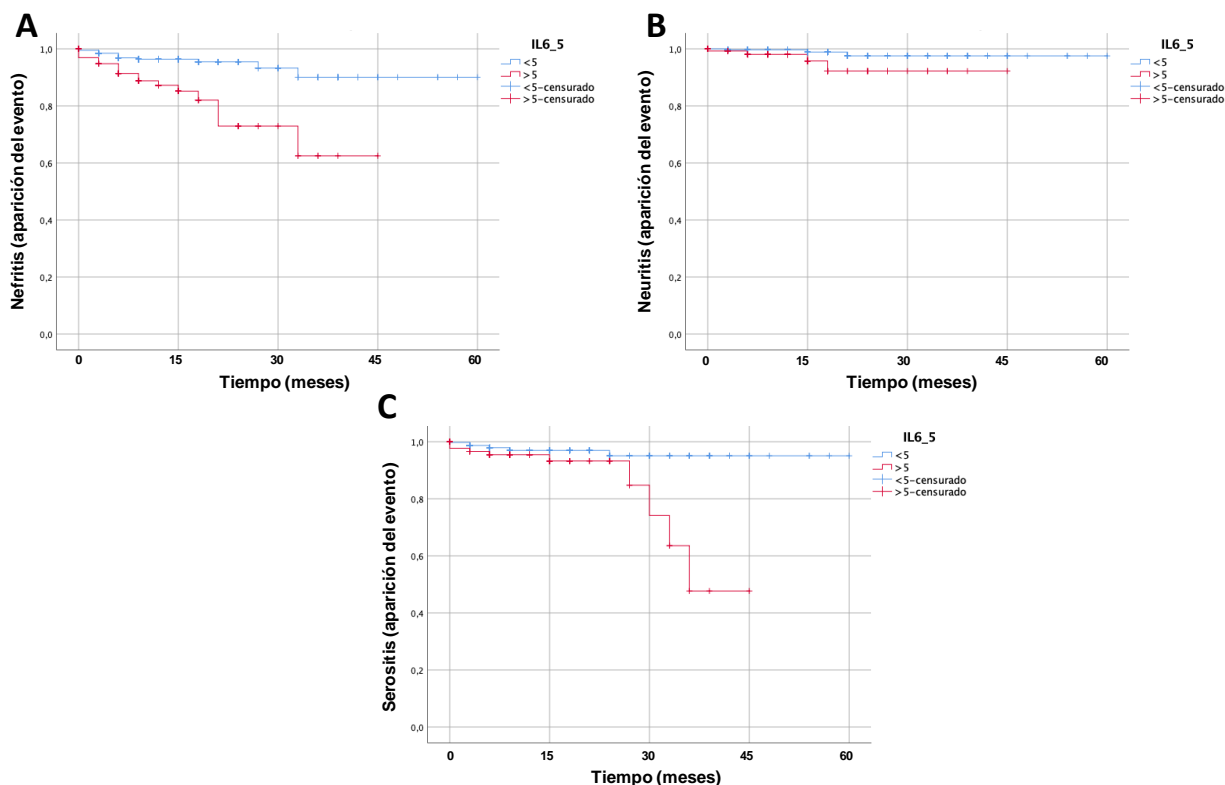


Figura 16. Seguimiento de la presencia de nefritis, neuritis y serositis en los pacientes incluidos en el estudio en función de los niveles de IL-6.

4.4.4 Seguimiento de las manifestaciones muco-cutáneas

En 25% de los pacientes con una IL-6 <5 pg/ml las presentaron en un tiempo medio de aparición de 17 meses mientras que el porcentaje fue del 13% en los pacientes con una IL-6 >5 pg/ml en un tiempo medio de 13,4 meses (**Figura 17 A**) de modo que la diferencia entre ambos grupos no fue significativa ($p=0,940$, **Tabla A 1**). En el caso de la PCR para un punto de corte de 6,1 mg/l, no se observaron diferencias en la aparición de manifestaciones cutáneas entre ambos grupos (**Figura A 4 A, Tabla A 1**). Para la VSG, el 34,5% de los pacientes con una VSG <15 mm presentaron manifestaciones cutáneas mientras que las presentaron el 6,1% de los pacientes con una VSG >15 mm (**Figura A 4 B. Tabla A 1**) siendo los tiempos medios de aparición de 14,8 y de 18,9 meses respectivamente. En el caso de la VSG, el grupo de pacientes

con una VSG <15 mm mostró un porcentaje de manifestaciones cutáneas significativamente mayor que el grupo con una VSG >15 mm ($p=0,011$, **Tabla A1**).

En el caso de las aftas, el 8,8% de los pacientes con una IL-6 <5 pg/ml mostraron aftas en tiempo medio de aparición de 18,6 meses siendo el porcentaje del 3,1% en los pacientes con una IL-6 >5 pg/ml en un tiempo medido de 14,7 meses (**Figura 17 B, Tabla A 1**). En el caso de las aftas, la diferencia entre ambos grupos tampoco fue significativa ($p=0,233$, **Tabla A 1**). En el caso de la PCR para un punto de corte de 6,1 mg/l, no se observaron diferencias en la aparición de aftas entre ambos grupos (**Figura A 4 C, Tabla A 1**). Cuando se dicotomizaron los pacientes para la VSG, el 10,2% de los pacientes con una VSG <15 mm presentaron aftas en un tiempo medio de 16,6 meses mientras que las presentaron el 2,3% de los pacientes con una VSG >15 mm las mostraron en un tiempo medio de 19,6 meses (**Figura A 4 D, Tabla A 1**). De nuevo, el grupo de pacientes con una VSG <15 mm mostró un porcentaje de aftas significativamente mayor que el grupo con una VSG >15 mm ($p=0,048$, **Tabla A1**).

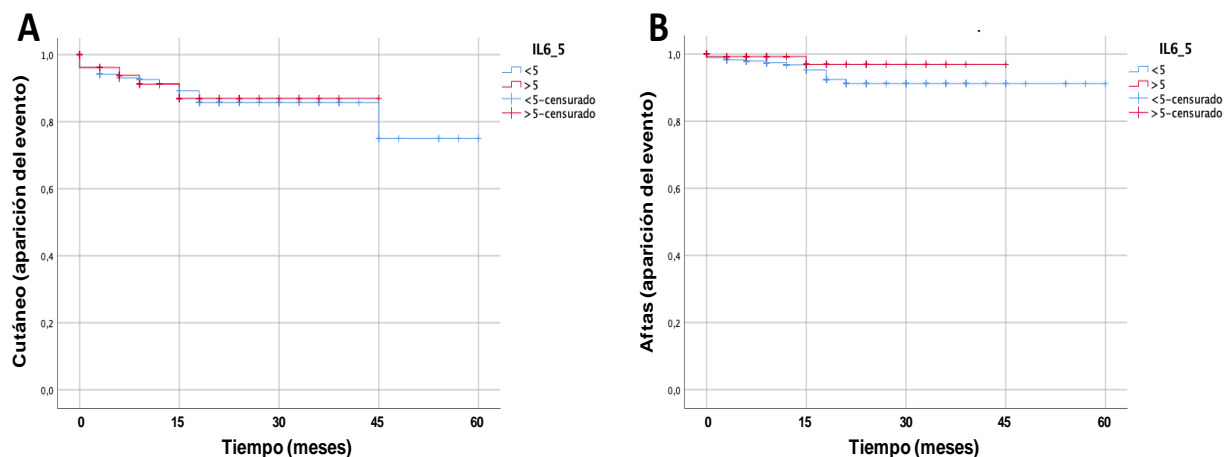


Figura 17. Seguimiento de la presencia de lupus cutáneo y aftas en los pacientes incluidos en el estudio en función de los niveles de IL-6.

4.4.5 Seguimiento de las manifestaciones hematológicas

En relación a las manifestaciones hematológicas (**Figura 18**), el 6,4% de los pacientes con una IL-6 <5 pg/ml mostraron manifestaciones hematológicas en un tiempo medio de aparición de 19 meses mientras que el 59% de los pacientes con una IL-6 >5 pg/ml las presentaron en un tiempo medio de 11,1 meses siendo la diferencia entre ambos grupos significativa ($p<0,001$, **Tabla A 1**). En el caso de la PCR para un punto de corte de 6,1 mg/l, no se observaron diferencias en la aparición de serositis entre ambos grupos (**Figura A 5 A, Tabla A 1**). En el caso de la VSG el 7,8% de los pacientes con una VSG <15 mm presentaron manifestaciones hematológicas apareciendo éstas en el 38,8% de los pacientes con una VSG >15 mm (**Figura A 5 B, Tabla A 1**) siendo los tiempos medios de aparición de 16,9 y de 15,5 meses respectivamente. La diferencia entre ambos grupos en el caso de la VSG fue significativa ($p=0,011$, **Tabla A1**).

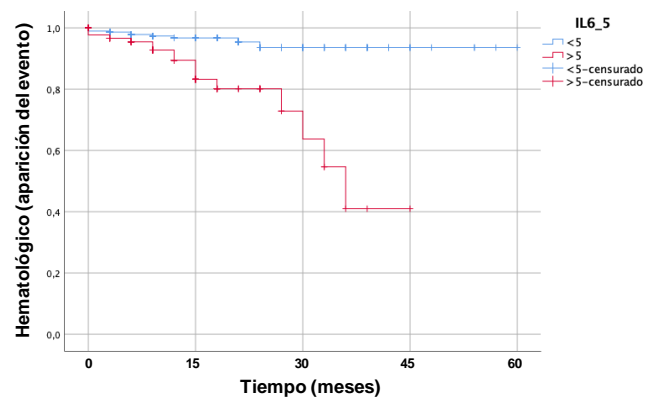


Figura 18. Seguimiento de la presencia de manifestaciones hematológicas en los pacientes incluidos en el estudio en función de los niveles de IL-6.

DISCUSION

El lupus, como se ha comentado anteriormente, es una enfermedad que cursa con brotes de actividad clínica. En este trabajo se han incluido diferentes determinaciones de distintos pacientes a lo largo del seguimiento de su enfermedad con el fin de obtener una cohorte representativa que englobe las diferentes manifestaciones clínicas con el diferente grado de actividad de la enfermedad en dicho momento, para así poder relacionar los valores obtenidos de IL-6 de cada determinación con la actividad y las manifestaciones clínicas del LES en cada momento.

1.1 Asociación IL-6 con actividad y manifestaciones clínicas del LES.

En la primera parte del estudio se analizó mediante el estudio descriptivo y comparativo la asociación de la IL-6 con valores $> 5\text{mg/dl}$ con la actividad y las manifestaciones clínicas del lupus. Los resultados obtenidos indican que la IL-6 $> 5\text{ md/dl}$ presenta una asociación significativa con la actividad de la enfermedad, medida esta mediante el Índice SLEDAI. A su vez también demostró asociación con las manifestaciones clínicas del LES reflejadas en los ítems del SLEDAI, siendo significativa la asociación con la artritis, la miositis, la neuritis, la nefritis, la serositis y la afectación hematológica. Sin embargo, no se vio asociación para la afectación cutánea y las aftas bucales.

En un estudio previo *Sippl N* y colaboradores demostraron en pacientes con lupus con afectación a nivel articular, que los valores elevados de IL-6 en líquido sinovial y en suero estimulaban el paso de los linfocitos T vírgenes a Th17, fomentando la producción de leucocitos polimorfonucleares, lo que indicaba una asociación entre IL-6 con la inflamación aguda. Esto junto a nuestros datos, podría indicar que la IL-6 como citoquina proinflamatoria podría tener un papel en el proceso inflamatorio producido en la artritis de los pacientes con lupus. (42)

Por otra parte, *Andrews JS* y colaboradores demostraron que las mujeres con lupus de su estudio tenían debilidad en la fuerza muscular de las extremidades superiores e inferiores, existiendo una relación entre los niveles séricos aumentados de IL-6 y PCR, ya que la IL-6 parece participar en la homeostasis y miogénesis de las proteínas del músculo esquelético. Los resultados del presente trabajo podrían indicar que la IL-6 puede ser útil para identificar el riesgo de padecer miopatía en los pacientes con lupus. (43)

En el presente trabajo se ha demostrado una asociación de los valores de IL-6 $> 5\text{ pg/ml}$ con la presencia de nefritis. En este sentido, diversos estudios han indicado que la expresión de IL-6 a nivel túbulo-intersticial estimula la infiltración de células inflamatorias, y la consecuente atrofia túbulo-intersticial, favoreciendo la aparición de nefritis. Por otra parte, otros estudios entre los que se incluye el realizado por *Cavalcanti A* y colaboradores en el que se incluían niños con lupus demostró que existía una correlación entre la aparición de nefritis lúpica con los valores de IL-6. (35) Por ello, la IL-6 podría considerarse como un biomarcador de utilidad para identificar la afectación renal en pacientes con lupus. También en relación con la afectación renal, varios estudios como el de *Schubert C* y colaboradores donde se estudiaba la presencia de IL-6 en orina en pacientes con lupus, se observó que la IL-6 en orina predecía el aumento de proteinuria a las 36-48 horas, lo cual podría plantearse como otra forma de predecir la afectación renal basándose en el empleo de la IL-6. (33)

Por otra parte, los resultados del presente trabajo muestran también una asociación de los valores de IL-6 elevados con la serositis. Así, *De Matteis A* y colaboradores llevaron a cabo un estudio de seguimiento de un paciente con lupus que presentaba derrame pleural con niveles IL-6 elevados que fue tratado con tocilizumab, mostrando una mejoría significativa de la enfermedad, disminuyendo significativamente las células plasmáticas, activando a las células T y reduciendo los valores de Autoacs anti-dsDNA, (44) por lo que la IL-6 podría jugar un papel como biomarcador en la serositis en pacientes con lupus.

Los hallazgos de este estudio también mostraron asociación de la IL-6 con las manifestaciones hematológicas. *Saavedra Ramirez PG* y colaboradores encontraron relación entre la IL-6 y la enfermedad hematológica activa en su estudio, encontrando una relación entre los valores de IL-6 y el descenso de los niveles de hemoglobina en el lupus, pudiendo deberse a la inhibición

de la eritropoyesis y alteración en el metabolismo y transporte del hierro afectado por la citoquina. No obstante, no encontraron relación entre las plaquetas o glóbulos blancos. (30).

En cuanto a las manifestaciones muco-cutáneas, *Yazdani MR* y colaboradores demostraron en su estudio una asociación entre la IL-6 y el lupus eritematoso discoide y la erupción malar por su involucración en la diferenciación de los linfocitos Th17 en la aparición del lupus cutáneo (45). Sin embargo, en el presente trabajo, no se ha observado una asociación entre los valores elevados de IL-6 y las manifestaciones cutáneas del lupus. Otro estudio como el de *Miao M* y colaboradores concluyeron que los pacientes con lupus con afectación cutánea tenían un bajo número de células T reguladoras, lo cual asociaba una pérdida de tolerancia inmunológica y autoinmunidad, considerándose la afectación cutánea y la baja cantidad de linfocitos Treg como buenos predictores de respuesta a la IL-2, la cual es capaz de expandir células Treg. (47) Quizá la inclusión de un número mayor de pacientes con afectación cutánea podría clarificar si existe o no asociación de la IL-6 con este tipo de manifestaciones en LES.

En cuanto a la presencia de aftas tampoco demostró tener una correlación con la IL-6. A pesar de esto, diversos artículos como el de *Schubert C* y colaboradores demostraron que la IL-6 precedía el aumento de ulceración a nivel oral. (33) Esto podría ser debido a que la fisiopatología de las aftas es un proceso crónico y no agudo y quizá los valores de IL-6 ya no se encuentren elevados cuando las úlceras orales ya han aparecido, no obstante, también sería recomendable realizar un estudio con un mayor número de pacientes para profundizar en esta posible asociación.

Así pues, otros estudios como *Rivas-Larrauri F* y colaboradores vieron que el descenso de C3 del complemento cursaba entre otras manifestaciones, con afectación cutánea; con erupción malar y fotosensibilidad, y con aftas bucales (27) pudiendo considerarse otra vía que justifique la afectación muco-cutánea sin aumento de IL-6.

La IL-6 se relaciona efectivamente con varias manifestaciones clínicas de la enfermedad, ya que es una molécula fisiológicamente importante involucrada en la respuesta inmune y en la inflamación, a distintos niveles, en la fisiopatología del LES. Sin embargo, aunque el presente estudio ha mostrado que la IL-6 está más elevada en las manifestaciones clínicas del lupus comentadas, no se puede establecer que la IL-6 está más elevada en los pacientes con lupus con respecto a los individuos sin lupus ya que se trata de una cohorte que únicamente incluye pacientes con esta patología, siendo necesario para esto un estudio en el que se incluya un grupo control.

1.2 Correlación IL-6 con parámetros analíticos

El análisis de correlación de IL-6 con otros biomarcadores existentes empleados en el lupus (ANA, Autoacs anti dsDNA y descenso del complemento), demostró que sí existía asociación con los Autoacs anti-dsDNA, sin embargo, no mostró asociación con los valores de complemento ni con los ANA.

Respecto a los marcadores de inflamación, se observó que existía una correlación de VSG y PCR con la IL-6 de forma débil. Sin embargo, un estudio realizado por *Umare. V* y colaboradores sugirió una buena correlación entre la PCR de alta sensibilidad, la IL-6 y la actividad de la enfermedad considerándolos partícipes de las condiciones inflamatorias asociadas al lupus. (46)

Esto podría interpretarse como que los Autoacs anti-dsDNA podrían ser junto con la IL-6 predictores de ciertas manifestaciones conjuntas en el lupus, y sin embargo con el complemento y los ANA que no mostró asociación, podría reflejar que estos biomarcadores se asocian a distintos procesos fisiopatológicos respecto a los que actúa IL-6, o en momentos distintos del proceso fisiopatológico de la enfermedad, dándole por tanto, una mayor validez a la IL-6 como biomarcador en las manifestaciones con las que sí ha demostrado asociación en el lupus, y considerando que la actividad que marca la IL-6, inicialmente no sería similar a la actividad que marca el complemento, los ANA o los marcadores inflamatorios, ya que no se correlacionan. Así pues, es considerable tener en cuenta que los biomarcadores actuales utilizados habitualmente en la práctica clínica no siempre se correlacionan con las manifestaciones clínicas de los pacientes con LES, ya que por ejemplo el complemento puede

cambiar por varios factores y puede no representar un LES clínico activo. (31) No obstante, podría considerarse necesario realizar trabajos posteriores con una N mayor para analizar con mayor profundidad dicha hipótesis.

1.3 Estudio del seguimiento

En último lugar mediante el estudio de supervivencia con los métodos de *Kaplan Meier* y *Log Rank* se estudió la evolución de los pacientes durante los cuatro años para la IL-6, PCR y VSG. Se demostró que la IL-6 >5 pg/ml tuvo una asociación con la sintomatología del lupus. En cambio no la hubo para la PCR y la VSG, considerándose la IL-6 un buen parámetro para detectar la sintomatología a los 5,7 meses.

Se observó una asociación de la IL-6 con valores elevados por encima del punto de corte con la actividad del lupus, mediante el uso del índice SLEDAI total con valores >4. La PCR, aunque en el seguimiento a largo plazo pareció tener asociación, no lo hizo en todo momento, por lo que no se observó asociación con la actividad. A su vez la VSG tampoco aparentó tener relación, reflejando por tanto que la IL-6 podría ser un buen parámetro para prevenir la actividad a los 6,6 meses.

Así pues, el estudio de *Ding J* y colaboradores también demostraron la relación significativa entre los valores de IL-6 y el índice de actividad SLEDAI, con valores mayores de 4. Este estudio respalda nuestros hallazgos considerando que la IL-6 puede ser un biomarcador prometedor para monitorizar la actividad de la enfermedad. (40)

En el estudio de *Thanadetsuntorn C* y colaboradores demostraron que la VSG estaba asociada a la actividad de la enfermedad del lupus mediante el índice SLENA-SLEDAI, y fue más alta en LES activos, sin embargo, tampoco demostró tener una relación significativa para predecir el brote de la enfermedad, considerando que la sensibilidad de la VSG es alta, pero la especificidad para predecir el brote no. (36)

A nivel muscular esquelético la IL-6 >5 pg/ml mostró tener asociación con la artritis, sin embargo, no lo hizo con la PCR y la VSG, evidenciando que la IL-6 podría ser un buen parámetro para detectar la artritis a los 13,7 meses. Respecto a la miositis, la IL-6 también mostró tener asociación, pudiendo ser útil para detectar la miositis a los 13,7 meses cuando sus valores son >5 pg/ml, sin embargo, la PCR y la VSG no mostraron asociación para esta manifestación.

En la nefritis la IL-6 >5 mg/dl mostró tener una asociación, considerándose como un buen predictor de la nefritis a los 11,7 meses. La PCR también mostró tener asociación, considerándose como un buen predictor de la nefritis a los 17,3 meses. La VSG, sin embargo, no mostró asociación con la nefritis, de modo que la IL-6 y la PCR podrían considerarse buenos parámetros para el seguimiento de la aparición de manifestaciones renales.

En la neuritis, la IL-6 >5 pg/ml sí reveló tener asociación, evidenciando ser un buen predictor para la neuritis a los 7,8 meses. Sin embargo, no se obtuvo relación para la PCR y la VSG.

Por otra parte, en la serositis, la IL-6 >5 pg/ml sí tuvo asociación, considerándose un buen predictor de la misma a los 12,2 meses. La VSG también indicó asociación para la serositis, siendo un buen parámetro predictor a los 16,2 meses cuando su valor es >15 mm. La PCR sin embargo no mostró asociación. Por tanto, podemos considerar que las determinaciones de IL-6 y VSG podrían ser útiles para predecir la serositis.

A nivel cutáneo la IL-6 y la PCR no mostraron asociación. Sin embargo, la VSG sí mostró una asociación significativa, aunque sorprendentemente la asociación fue con valores de VSG <15 mm. En cuanto a las aftas, tampoco mostraron una asociación significativa para la IL-6 ni la PCR, pero sin embargo sí lo hizo para la VSG, nuevamente siendo la asociación con valores de VSG <15 mm. Son varias las causas que podrían estar tras esta asociación de las manifestaciones muco-cutáneas con valores de VSG <15 mm y serán necesarios futuros estudios para intentar clarificar dicha asociación. Aunque en el proceso inicial de generación de ese tipo de manifestaciones en el lupus, el proceso inflamatorio puede jugar un papel relevante, cuando dichas manifestaciones son evidentes clínicamente, el proceso inflamatorio inicial ya no jugaría un papel tan importante que podría estar traduciéndose en lo que a los

parámetros inflamatorios se refiere, en una ausencia de asociación como ocurre con la IL-6 y la PCR o una asociación con valores bajos como ocurre con la VSG.

Respecto a las manifestaciones hematológicas, la IL-6 con valores >5 pg/ml si reflejó tener una asociación con la leucopenia y trombopenia, siendo esta útil para predecir las manifestaciones a los 11,1 meses. La VSG también mostró tener una asociación significativa a los 15,5 meses cuando los valores son >15 . Sin embargo, la PCR no obtuvo asociación, considerando que las determinaciones de IL-6 y VSG podrían ser útiles para predecir la aparición de las manifestaciones hematológicas.

La IL-6 en este estudio parece ser una buena predictora en el tiempo para la sintomatología, el SLEDAI, la artritis, la miositis, la nefritis, la neuritis, la serositis y las manifestaciones cutáneas. Así pues, la VSG también parece serlo junto a ésta en la serositis y la afectación cutánea, y sola en las aftas y la afectación cutánea. La PCR en cambio únicamente se vio asociada con la IL-6 en la nefritis, y no lo hizo para ninguna afectación más. La VSG y la PCR en este estudio obtuvieron poca asociación con las manifestaciones del lupus, por lo que sería recomendable realizar un estudio con mayor profundidad que estudiara esta asociación.

Este estudio, por tanto, nos lleva a la conclusión que incluir la IL-6 como nuevo biomarcador en el lupus podría ser útil frente a estas manifestaciones, ya que nos permitiría detectar mediante una analítica de sangre, cuál sería el tiempo medio de estimación para la aparición de las manifestaciones con las que ésta parece estar asociada.

El hecho de que los marcadores inflamatorios no se correlacionaran con IL-6 pero sí con algunas manifestaciones clínicas sugiere que el empleo de un varios biomarcadores puede ser la forma ideal de predecir la actividad de la enfermedad. No obstante, cabe recalcar que este trabajo muestra los resultados iniciales de un estudio que a posteriori pretende valorar la utilidad de la IL-6 como biomarcador en el lupus. Nuestro estudio ha empleado el punto de corte IL-6 > 5 pg/ml, pero el posterior análisis tiene como fin buscar los niveles de sensibilidad y especificidad para saber el punto de corte más exacto para cada manifestación clínica, y conocer la capacidad de predicción entre la IL-6 y las diferentes manifestaciones clínicas con mayor exactitud. Incluso se plantea un futuro análisis con el fin de evaluar si la combinación de diferentes marcadores del lupus, mejoran el potencial diagnóstico respecto a uno en las distintas manifestaciones del lupus.

CONCLUSIONES

Las conclusiones en el presente estudio son:

1. Existe una asociación significativa entre los valores de IL-6 y la presencia de sintomatología, así como la actividad de la enfermedad valorada con el Índice SLEDAI que se observa también en su asociación con algunas de las manifestaciones típicas del LES incluidas en el índice SLEDAI: artritis, miositis, neuritis, nefritis, serositis y afectación hematológica. Sin embargo, la IL-6 no se asocia con el lupus cutáneo y las aftas.
2. En cuanto a los biomarcadores actualmente empleados en el LES, los valores de IL-6 no se correlacionan con los valores del complemento, pero sí se asocian de manera significativa con los Autoacs anti-dsDNA. Además, la correlación de los valores de IL-6 con otros parámetros analíticos de inflamación empleados en el LES como la PCR y la VSG es débil.
3. Los pacientes con una IL-6 >5 pg/ml presentan actividad del LES en un tiempo medio inferior a 6 meses lo que traduce que los pacientes con estos valores de IL-6 presenten de manera más temprana diversas manifestaciones clínicas incluidas en el Índice SLEDAI como: artritis, miositis, neuritis, nefritis, serositis y afectación hematológica.
4. En lo referente a los otros marcadores de inflamación empleados en el LES, los valores elevados de PCR se asocian con artritis y los de la VSG con la afectación hematológica. Resulta destacable que los valores de la VSG <15 mm se asocian de manera significativa con la afectación cutánea y la presencia de aftas.
5. Los valores de IL-6 >5 pg/ml parecen tener una mayor utilidad que los valores elevados de la PCR y la VSG y podrían permitir modificar los plazos establecidos en la realización de las diferentes pruebas complementarias con la finalidad de establecer un diagnóstico más precoz de la actividad del LES, así como de algunas de sus manifestaciones clínicas típicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Hannahs Hahn B. Lupus eritematoso sistémico. En: Larry Jameson J, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL y Loscalzo J. Harrison, Principios de medicina Interna. 20ª ed. Madrid: Educación de McGraw Hill. 2019. p. 2515-2526.
2. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatol Oxf Engl*. 2017;56(11):1945-61.
3. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(8):799-814.
4. Carmona L, Gabriel R, Ballina J, Laffon A. Proyecto EPISER 2000: Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. *Rev Esp Reumatol*. 2001;28(1):18-25.
5. Cortés Verdú R, Pego-Reigosa JM, Seoane-Mato D, Morcillo Valle M, Palma Sánchez D, Moreno Martínez MJ, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Spain: higher than previously reported in other countries? *Rheumatol Oxf Engl*. 2020;59(9):2556-62.
6. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update: An update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):144-50.
7. Vilardell Tarrés M, Buján Rivas S. Lupus eritematoso sistémico. En: Borstnar CR, Cardellach F. Farreras Rozman, Medicina Interna. 19ª ed. Barcelona: Elsevier España. 2020. p. 1041-1048.
8. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 8ª ed. Barcelona: Elsevier Saunders. 2018. p. 73-412.
9. Cuadrado Lozano MJ. Lupus Eritematoso Sistémico: manejo de las principales manifestaciones clínicas. En: Rua-Figueroa I, Calvo Alen J, Cuadrado Lozano MJ, Freire Gonzalez MM, Martinez-Taboada, VM, Muñoz Fernandez S, Ucar Angulo E, Manual SER de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Reumáticas Autoinmunes Sistémicas. 1ª ed. Madrid: Elsevier España. 2015. p 99-131.
10. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2019;71(9):1400-12.
11. Aringer M, Leuchten N, Johnson SR. New Criteria for Lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 13 de mayo de 2020;22(6):18.
12. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. 2015 ed. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. 2015. p. 99-104.
13. Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con lupus eritematoso: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clínica*. 2014;10(5):309-20.
14. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, et al. Derivation of the sledai. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):630-40.
15. Tedeschi SK, Johnson SR, Boumpas D, Daikh D, Dörner T, Jayne D, et al. Developing and Refining New Candidate Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Classification: An International Collaboration. *Arthritis Care Res*. 2018;70(4):571-81.
16. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363-9.
17. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45.

18. Arango V SS. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2012;30(1):75-82.
19. Ruchakorn N, Ngamjanyaporn P, Suangtamai T, Kafaksom T, Polpanumas C, Petpisit V, et al. Performance of cytokine models in predicting SLE activity. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):287.
20. Kokuina E. Autoanticuerpos como biomarcadores de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico. *Rev Cuba Med*. 2014;53(2):201-23.
21. Mendez-Rayó T, Ochoa-Zárate L, Posso-Osorio I, Ortiz E, Naranjo-Escobar J, Tdbón GJ. Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas. *Rev Colomb Reum*. 2018:112-25.
22. Wang X, Xia Y. Anti-double Stranded DNA Antibodies: Origin, Pathogenicity, and Targeted Therapies. *Front Immunol*. 2019;10:1667.
23. Yung S, Chan TM. Mechanisms of Kidney Injury in Lupus Nephritis - the Role of Anti-dsDNA Antibodies. *Front Immunol*. 2015;6:475.
24. Castresana Isla CJ, Castillo S. R, Mora M. H, Lahmann V. S, Chaves Ch. F. Anticuerpos ant-ADN y manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico. *Rev Costarric Cienc Méd*. 1985:177-81.
25. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(1):71-81.
26. Kim AHJ, Strand V, Sen DP, Fu Q, Mathis NL, Schmidt MJ, et al. Association of Blood Concentrations of Complement Split Product iC3b and Serum C3 With Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2019;71(3):420-30.
27. Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada MA. Lupus eritematoso sistémico: ¿es una sola enfermedad? *Reumatol Clínica*. 2016;12(5):274-81.
28. Carneiro-Sampaio M, Liphaus BL, Jesus AA, Silva CAA, Oliveira JB, Kiss MH. Understanding systemic lupus erythematosus physiopathology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. mayo de 2008;28 Suppl 1:S34-41.
29. Cos Padrón Y, Marsán Suárez V, Villaescusa Blanco R, Macías Abraham C. Deficiencias de los componentes de las vías de activación clásica y alternativa del sistema del complemento. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter*. 2006;22(1).
30. Saavedra Ramírez PG, Vásquez Duque GM, González Naranjo LA. Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. *Iatreia*. 2011;24(2):157-66.
31. Thanadetsunton C, Ngamjanyaporn P, Setthaudom C, Hodge K, Saengpiya N, Pisitkun P. The model of circulating immune complexes and interleukin-6 improves the prediction of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2018;8(1):2620.
32. Jin S, Yu C, Yu B. Changes of serum IL-6, IL-10 and TNF- α levels in patients with systemic lupus erythematosus and their clinical value. *Am J Transl Res*. 2021;13(4):2867-74.
33. Schubert C, Seizer L, Chamson E, König P, Sepp N, Ocaña-Peinado FM, et al. Real-Life Cause-Effect Relations Between Urinary IL-6 Levels and Specific and Nonspecific Symptoms in a Patient With Mild SLE Disease Activity. *Front Immunol*. 2021;12:718838.
34. Quan W, An J, Li G, Qian G, Jin M, Feng C, et al. Th cytokine profile in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):187.
35. Cavalcanti A, Santos R, Mesquita Z, Duarte ALBP, Lucena-Silva N. Cytokine profile in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a cross-sectional and longitudinal study. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50(4):e5738.
36. Hirohata S, Kikuchi H. Role of Serum IL-6 in Neuropsychiatric Systemic lupus Erythematosus. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(1):42-9.
37. Gariup M, Lera-Miguel S, Torres F, Varela E, Serra-Pagès C, González-Navarro A, et al. Autoantibodies, elevated cytokines, and neurocognitive abnormalities in offspring of

- women with systemic lupus erythematosus: comparison with healthy controls. *Clin Rheumatol*. 2019;38(9):2529-39.
38. Merayo-Chalico J, Barrera-Vargas A, Juárez-Vega G, Alcocer-Varela J, Arauz A, Gómez-Martín D. Differential serum cytokine profile in patients with systemic lupus erythematosus and posterior reversible encephalopathy syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2018;192(2):165-70.
 39. Wallace DJ, Strand V, Merrill JT, Popa S, Spindler AJ, Eimon A, et al. Efficacy and safety of an interleukin 6 monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus: a phase II dose-ranging randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):534-42.
 40. Ding J, Su S, You T, Xia T, Lin X, Chen Z, et al. Serum interleukin-6 level is correlated with the disease activity of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clin Sao Paulo Braz*. 2020;75:e1801.
 41. Van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Science & Medicine* 2021;8:e000538. doi:10.1136/lupus-2021-000538
 42. Sippl N, Faustini F, Rönnelid J, Turcinov S, Chemin K, Gunnarsson I, et al. Arthritis in systemic lupus erythematosus is characterized by local IL-17A and IL-6 expression in synovial fluid. *Clin Exp Immunol*. 2021;205(1):44-52.
 43. Andrews JS, Trupin L, Hough CL, Daikh DI, Yelin EH, Katz PP. Serum biomarkers of inflammation and muscle strength among women with systemic lupus erythematosus. *Cytokine*. 2017;90:109-12.
 44. De Matteis A, Sacco E, Celani C, Uva A, Messia V, Nicolai R, et al. Tocilizumab for massive refractory pleural effusion in an adolescent with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19:144.
 45. Yazdani MR, Aflaki E, Gholijani N. Inflammatory and T Helper 17/ Regulatory T Cells Related Cytokines Balance in Cutaneous Lupus Erythematosus (CLE). *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2020;19(1):9-17.
 46. Umare V, Nadkarni A, Nadkar M, Rajadhyksha A, Khadilkar P, Ghosh K, et al. Do high sensitivity C-reactive protein and serum interleukin-6 levels correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus patients? *J Postgrad Med*. 2017;63(2):92-5.
 47. Miao M, Li Y, Xu D, Zhang R, He J, Sun X, et al. Therapeutic Responses and Predictors of Low-Dose Interleukin-2 in Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(5):867-71.