

La Ciencia de la IL-6 en Artritis Reumatoide

# Papel de la IL-6 en las Manifestaciones Articulares y Sistémicas de la AR



**Dr. Leonard H. Calabrese**  
Coeditor

Profesor titular de Medicina  
Cleveland Clinic  
Cleveland Clinic  
Lerner College of Medicine of Case  
Western Reserve University



**Dr. Ernest Choy**  
Coeditor

Director de Reumatología  
e Investigación Traslacional  
Universidad de Cardiff



Estimados/as Compañeros/as:

Nos encontramos en un momento importante en el campo de la artritis reumatoide (AR). Cuanto más sepamos acerca de la patogenia de la AR a partir de la investigación básica y clínica, más preparados estaremos a la hora de ayudar a nuestros pacientes a entender su enfermedad. Actualmente sabemos que las citocinas desempeñan distintas funciones clave en la inflamación que conduce a la AR. Uno de estos ejemplos es la interleucina-6 (IL-6), una citocina multifuncional que está implicada en la inflamación crónica en pacientes con AR.

Regeneron Pharmaceuticals y Sanofi están encantados de poder ofrecerles material formativo adicional en el que se describe parte de la inmunología básica y la patología clínica que observamos en nuestros pacientes con AR, a través de una serie de monografías científicas tituladas *La Ciencia de la IL-6 en Artritis Reumatoide*. En una primera entrega, hemos repasado los mecanismos de señalización de la IL-6, que le permiten tener efectos generalizados en la AR. En la segunda entrega, hemos evaluado las contribuciones de la vía de la IL-6 a la resorción ósea en la AR, tanto a nivel articular como sistémico. En esta entrega, tratamos en profundidad la forma en que la vía de señalización de la IL-6 en unos niveles permanentemente elevados pueden contribuir a las manifestaciones articulares y sistémicas de esta patología.

Esperamos que encuentre esta última entrega informativa e interesante.

Atentamente,

**Dr. Leonard H. Calabrese**

Coeditor

Profesor titular de Medicina  
Cleveland Clinic

Cleveland Clinic  
Lerner College of Medicine of Case Western  
Reserve University

**Dr. Ernest Choy**

Coeditor

Director de Reumatología e  
Investigación Traslacional

Universidad de Cardiff

El Dr. Calabrese y el Dr. Choy percibieron honorarios por sus contribuciones a esta monografía.

# Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, progresiva y crónica que se caracteriza por presentar manifestaciones articulares y sistémicas debilitantes.<sup>1</sup> Las manifestaciones articulares incluyen dolor, articulaciones hipersensibles e inflamadas, y rigidez matutina. Aunque el curso de la enfermedad varía entre los pacientes, la AR conduce a una destrucción progresiva de las articulaciones y a una pérdida funcional en la mayoría de los casos, pudiendo derivar en una discapacidad física.<sup>1,3</sup> Las manifestaciones sistémicas pueden incluir anemia, fatiga, osteoporosis, nódulos reumatoides y vasculitis. Dichas manifestaciones pueden influir negativamente en el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con AR.<sup>1,4</sup>

Se ha comprobado que la AR y otras enfermedades inflamatorias son consecuencia de la actividad de una red compleja de citocinas, incluidos el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ), las interleucinas (IL)-1, 4, 6, 12, 13 y 17, y los interferones (IFN).<sup>1,5</sup> La IL-6 es una citocina multifuncional que realiza numerosas y diversas funciones, incluidas las funciones proinflamatorias vitales como respuesta a una infección o lesión.<sup>1,5</sup> La vía de señalización de la IL-6 en un nivel permanentemente elevado puede desempeñar un papel clave en la alteración de la homeostasis en distintos procesos fisiológicos, lo que puede contribuir a la aparición de los procesos patológicos que se observan en enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes como la AR.<sup>6,7</sup> La vía de señalización de la IL-6 en unos niveles elevados desempeña un papel importante en la AR y puede contribuir a las manifestaciones articulares y sistémicas de la enfermedad.<sup>1,8-11</sup> La IL-6 es una de las citocinas más abundantes en el suero y líquido sinovial de los pacientes

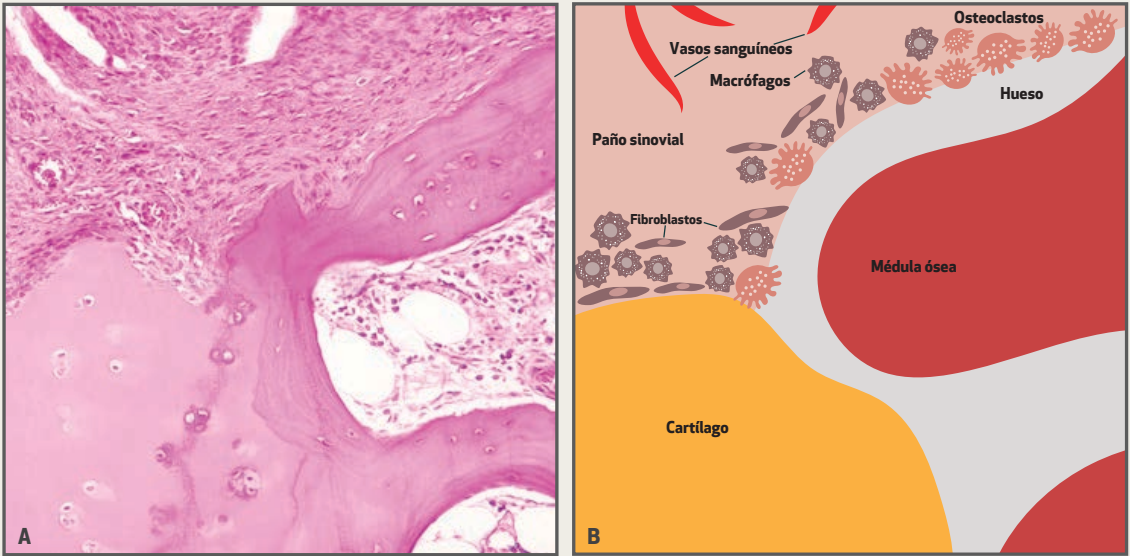
que padecen AR, y se asocia a la actividad de la enfermedad y destrucción articular.<sup>1,12,13</sup>

Las características de la vía de señalización de la IL-6 le permiten interactuar con una amplia variedad de células y tejidos, que incluyen las células inmunitarias, sinoviocitos tipo fibroblasto (STF), células madre hematopoyéticas, hepatocitos, adipocitos, células endoteliales e islotes pancreáticos.<sup>5,8,14-17</sup> La IL-6 puede transmitir señales a través de un receptor unido a la membrana o a través de un receptor soluble.<sup>1</sup> Este último hace que la vía de señalización de la IL-6 sea diferente a la de otras citocinas, como el TNF- $\alpha$  y la IL-1, las cuales también contribuyen a la inflamación que se produce en la AR.<sup>3,18</sup>

Esta monografía describirá la forma en que la amplia distribución de la vía de señalización de la IL-6 en células y tejidos contribuye a las manifestaciones articulares y sistémicas observadas en la AR.

## La vía de señalización de la IL-6 en unos niveles elevados desempeña un papel clave en la aparición de las manifestaciones articulares de la AR<sup>1,9,19</sup>

**El daño articular está mediado por células del paño o *pannus* sinovial.** En la AR, se produce un aumento considerable en la proliferación, o hiperplasia de células, de las células de la capa íntima de la membrana sinovial, incluidos los STF, los osteoclastos y los macrófagos.<sup>20</sup> Como resultado, la membrana aumenta su



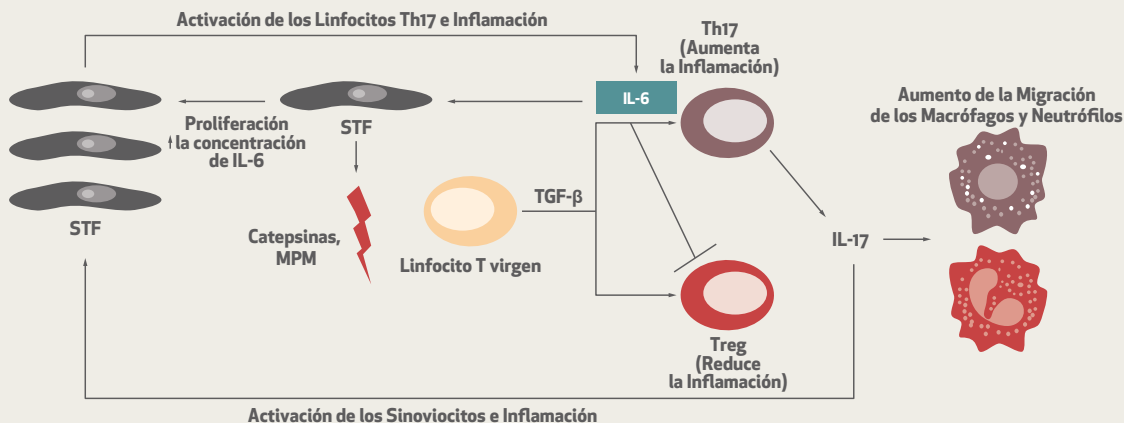
**Figura 1. Histopatología de una articulación afectada por AR.** A) Corte transversal del paño sinovial de la región maleolar de un paciente con AR. B) Representación esquemática. La membrana sinovial está en contacto directo con el cartílago y el hueso, facilitando así la entrada de células efectoras que están implicadas en la destrucción ósea y del cartílago. Figura reimpressa de la colección de dispositivos clínicos sobre enfermedades reumáticas, © 1991, 1995, 1997. Utilizadas con el permiso del *American College of Rheumatology* (Colegio Estadounidense de Reumatología).

grosor de 1 a 2 células hasta 10 a 20 células.<sup>21</sup> Este tejido sinovial hiperplásico se conoce como *pannus* o paño sinovial y está en contacto directo con el cartílago y el hueso de la articulación, con consecuencias patológicas. Durante la progresión de la AR, los STF junto con los condrocitos degradan el cartílago, y el paño sinovial invade el hueso, lo que provoca erosión debido al aumento de la actividad de los osteoclastos (**Figura 1**).<sup>21,22</sup>

**Los STF de la capa íntima, o interna, de la membrana sinovial desempeñan una función clave en la inflamación crónica y la destrucción articular en la AR.**<sup>15,23,24</sup> Se ha demostrado que las propiedades invasivas de los STF se correlacionan con el daño radiológico e histológico que acompaña a la AR.<sup>25</sup> En condiciones fisiológicas, los STF segregan proteínas que ayudan a construir la red de colágeno extracelular, la cual es responsable de la amortiguación en las articulaciones.<sup>20</sup> Sin embargo, en la AR, los STF:

- Propician el reclutamiento y activación de células inflamatorias, así como la angiogenia, a través de la expresión de citocinas inmunomoduladoras y mediadores, incluida la IL-6<sup>15,21,23,24</sup>
- Son los principales efectores de la destrucción del cartílago debido a sus exclusivas propiedades invasivas y la producción de grandes cantidades de metaloproteinasas de matriz (MPM)<sup>21,26</sup>
- Contribuyen a la erosión ósea y a la osteoporosis sistémica a través de la secreción de factores como el ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$  B (*receptor activator of nuclear factor  $\kappa$  B ligand, RANKL*), lo cual propicia la diferenciación, supervivencia y actividad osteoclástica<sup>27,28</sup>

Niveles elevados de IL-6 contribuyen a la aparición de sinovitis inflamatoria crónica y propician el daño articular en la AR debido a que:



**Figura 2. La IL-6 produce una retroactivación positiva a partir de sus efectos sobre los STF y los linfocitos Th17.** Los STF liberan catepsinas y MPM que degradan el cartílago. Conjuntamente con el factor de crecimiento y transformación (*transforming growth factor*, TGF)  $\beta$ , la IL-6 puede provocar que los linfocitos T vírgenes se diferencien en linfocitos T cooperadores 17 (T helper 17, Th17) en lugar de en linfocitos T reguladores (Treg). Los linfocitos Th17 a su vez segregan la IL-17, la cual posee efectos proinflamatorios sobre los macrófagos y neutrófilos. La IL-17 también estimula a los STF para producir más IL-6, lo cual desencadena una retroactivación positiva que aumenta la inflamación.

- **Activan las células proinflamatorias y los mediadores a nivel articular y extrarticular**, como los neutrófilos, macrófagos, STF, linfocitos T y linfocitos B, y aumentan la producción de moléculas proinflamatorias como las citocinas y las quimiocinas<sup>15,23,24,29-36</sup>
- **Activan y aumentan la proliferación de STF.** La IL-6 activa los STF y estos a la vez la producen, estableciéndose así una retroactivación positiva.<sup>15,23,24</sup> Los STF de la capa íntima de la membrana sinovial son los principales responsables de la producción de IL-6 en las articulaciones sinoviales, como lo demuestran los estudios de hibridación *in situ* y de inmunohistoquímica.<sup>21</sup> Dado que la mayoría de las células sinoviales no expresan el mL-6R en la articulación, se cree que la vía de señalización en trans interviene en los efectos de la IL-6 en los sinoviocitos.<sup>37</sup>
- **La activación de los linfocitos Th17, en combinación con los efectos sobre los STF, establece una retroactivación positiva de la expresión de la IL-6.** La presencia combinada de la IL-6 y el TGF- $\beta$  estimula a los linfocitos T vírgenes para diferenciarse en linfocitos Th17.<sup>38</sup> Los linfocitos Th17 a su vez liberan más IL-6, que favorece aún más la diferenciación

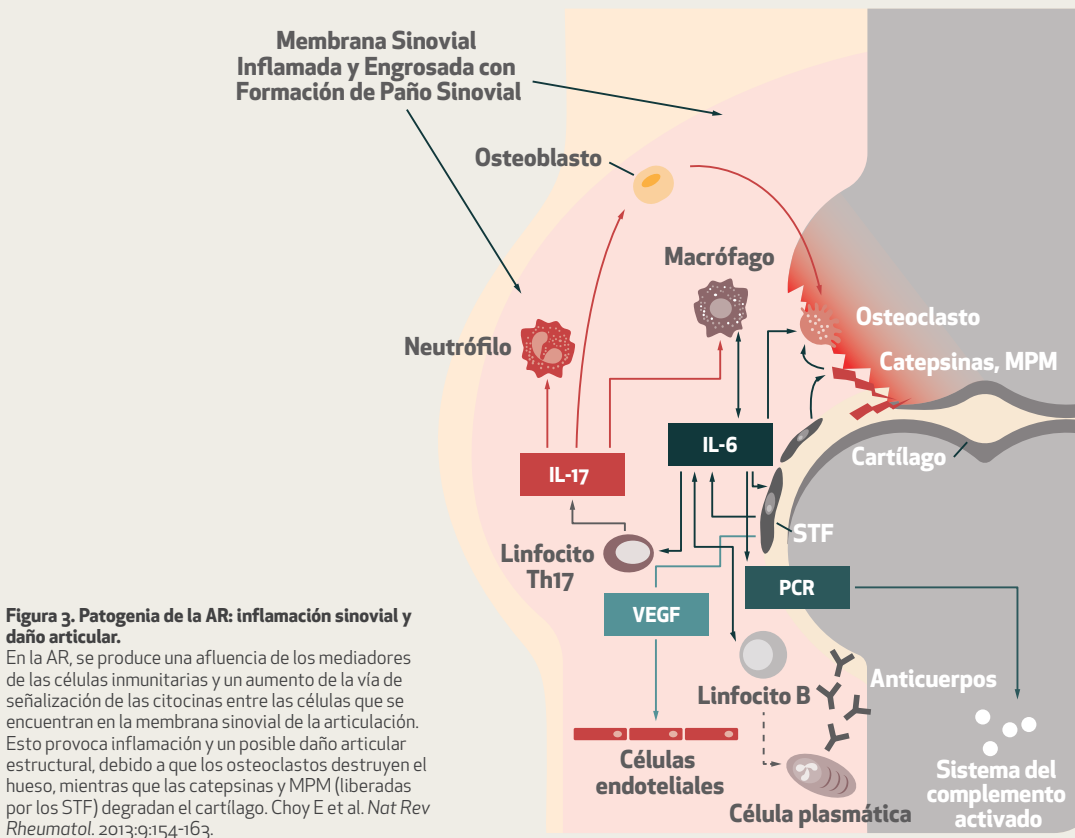
en linfocitos Th17.<sup>39</sup> Los linfocitos Th17 producen la IL-17, que también contribuye a la patogenia de la AR, debido en parte al aumento de la expresión del RANKL en los osteoblastos (Figura 2)<sup>5,40</sup>

- **Estimulan la osteoclastogenia y la actividad osteoclástica, lo que provoca daño estructural a partir de la resorción ósea.** También existen indicios de que IL-6 y/o sIL-6R pueden estar implicados en la regulación de precursores osteoclasticos en la médula ósea (células madre hematopoyéticas) antes y durante la AR<sup>12,41,42</sup>
- **Aumentan la concentración del factor de crecimiento endotelial vascular (vascular endothelial growth factor, VEGF) junto con TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ .** El VEGF es fundamental para la formación y conservación del paño sinovial a través de la estimulación de la angiogenia<sup>1,43,44</sup>
- **Contribuyen a la transición de inflamación aguda a inflamación crónica en la AR.** El paso de inflamación aguda a crónica en la AR se caracteriza por un cambio de infiltración neutrofílica a monocítica del líquido sinovial. Durante la inflamación aguda, los monocitos,

macrófagos y células endoteliales liberan inicialmente la IL-6. La vía de señalización de la IL-6 interviene en el reclutamiento de neutrófilos a través de la activación de un subconjunto de quimiocinas por parte de las células endoteliales y a través del aumento de la expresión de las moléculas de adhesión sobre estas células. A su vez, los neutrófilos liberan el sIL-6R, que aumenta la cantidad de factores quimiotácticos específicos de los monocitos (no de los neutrófilos) segregados por las células endoteliales.<sup>45-48</sup> Se ha propuesto que la IL-6 y su receptor soluble puedan regular la transición del reclutamiento de leucocitos a través de un cambio en la producción de quimiocinas. Durante la inflamación aguda, la IL-6 puede favorecer el fin del infiltrado

neutrófilico y el inicio de la respuesta inmunitaria. En la inflamación crónica, la IL-6 puede aumentar el infiltrado de células mononucleares e intervenir en la patogenia de la enfermedad<sup>1,49,50</sup>

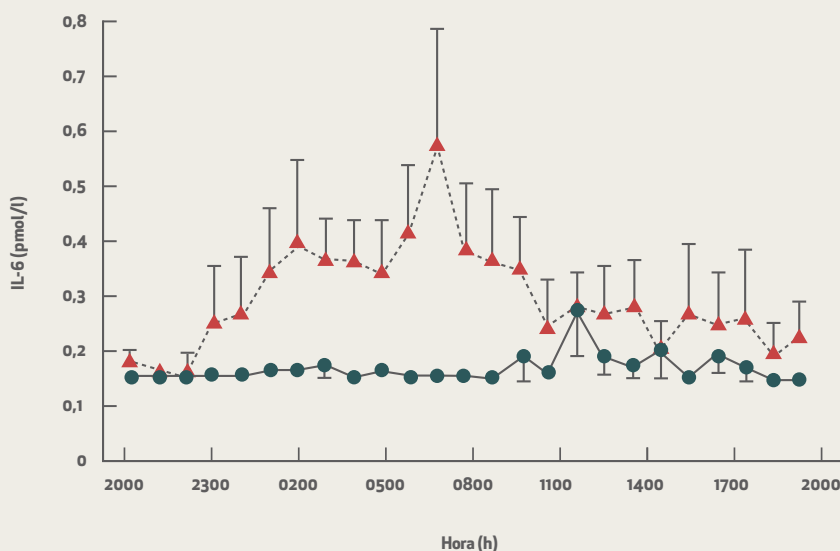
- **Regulan la diferenciación de los linfocitos B y la producción de autoanticuerpos.** La IL-6 estimula los plasmoblastos para que se diferencien en plasmocitos maduros.<sup>29,51</sup> La IL-6 también puede estimular la producción de anticuerpos aumentando la producción de la IL-21 para producir linfocitos B a partir de los linfocitos CD4<sup>+</sup>.<sup>52,53</sup> Estas funciones aumentan las interacciones entre los linfocitos B, sustentan su supervivencia y propician la formación de centros germinales ectópicos en el tejido sinovial.<sup>54</sup> Los linfocitos B maduros activados propician que las



**Figura 3. Patogenia de la AR: inflamación sinovial y daño articular.**

En la AR, se produce una afluencia de los mediadores de las células inmunitarias y un aumento de la vía de señalización de las citocinas entre las células que se encuentran en la membrana sinovial de la articulación. Esto provoca inflamación y un posible daño articular estructural, debido a que los osteoclastos destruyen el hueso, mientras que las catepsinas y MPM (liberadas por los STF) degradan el cartílago. Choy E et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:154-163.

Niveles plasmáticos de IL-6 durante 24 horas



**Figura 4. Variabilidad diurna de los niveles plasmáticos de la IL-6 en 5 pacientes sanos (●) y en 5 pacientes con AR (▲).** Se obtuvieron muestras cada hora durante un periodo de 24 horas.<sup>32</sup> Se observó una fluctuación circadiana exagerada con respecto a la amplitud y la sincronización en los niveles séricos de IL-6 en los pacientes con AR en comparación con los pacientes sanos. Los datos mostraron que los niveles séricos de IL-6 aumentaron significativamente y alcanzaron su valor máximo a primeras horas de la mañana. Crofford LJ et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1279-1283.

células mesenquimales e inflamatorias produzcan citocinas, quimiocinas y otros factores proinflamatorios. También producen autoanticuerpos que contribuyen a la inflamación crónica<sup>15</sup>

- **Activan y dirigen el sistema del complemento al tejido sano.** Se encuentra abundante sistema del complemento activado en el líquido sinovial de los pacientes con AR.<sup>55</sup> La proteína C reactiva (PCR), una proteína de fase aguda clave producida por la IL-6, potencia la propagación de sIL-6R y puede activar el sistema del complemento.<sup>56</sup> El sistema del complemento, conjuntamente con los inmunocomplejos de autoanticuerpos, se dirige a los tejidos sanos para su destrucción.<sup>57</sup> La cascada del sistema del complemento también contribuye a la inflamación al aumentar la producción de citocinas.<sup>58</sup>

A través de todos estos mecanismos, la IL-6 contribuye de manera significativa a la patología articular asociada a la AR (resumida en la **Figura 3**).

## Niveles elevados de IL-6 en la variabilidad diurna y la rigidez matutina

Los niveles séricos de IL-6 alcanzan su valor máximo a primeras horas de la mañana, momento en que los pacientes con AR experimentan más dolor y rigidez articular, así como discapacidad funcional (**Figura 4**).<sup>32,59,60</sup> Dicha rigidez matutina está relacionada con el aumento de los niveles de IL-6 y con la disminución de los niveles de cortisol.<sup>61</sup> Se cree que la variabilidad diurna de los niveles de IL-6 se puede controlar a nivel sistémico a través de las vías de señalización que se originan en el reloj circadiano central y a nivel local a través de los relojes autónomos presentes en las células y tejidos inflamatorios.<sup>60</sup> *In vitro*, los macrófagos y los sinoviocitos muestran tanto respuestas rítmicas de IL-6 como fluctuaciones circadianas.<sup>62,63</sup>

En el ser humano, los niveles de cortisol disminuyen durante la noche y aumentan en las primeras horas de la mañana.



En pacientes con AR, la relación entre cortisol y citocinas proinflamatorias en suero disminuye en comparación con los pacientes sanos, lo que provoca dolor y rigidez articular en las primeras horas de la mañana, que es el momento en el que aumentan los niveles de IL-6. En pacientes sanos y en pacientes con cáncer, la administración de IL-6 exógena en fase de investigación provoca un aumento de los niveles plasmáticos de cortisol en función de la dosis. Sin embargo, la administración repetida de IL-6 provoca una disminución de esta respuesta.<sup>61</sup>

## Vía de señalización de la IL-6 en una niveles elevados y su posible correlación con las manifestaciones sistémicas de la AR

Como se ha mencionado anteriormente, la IL-6 es una de las citocinas más abundantes en el suero y el líquido sinovial de los pacientes con AR.<sup>1,12,13</sup> En la AR, las células del líquido sinovial de las articulaciones inflamadas, incluidos los STF, monocitos/macrófagos y neutrófilos, sintetizan y segregan la IL-6.<sup>5,16,19</sup>

La IL-6 que se origina a partir de fuentes articulares puede pasar a la circulación y afectar a una gran variedad de células y tejidos distantes debido a su mecanismo de la vía de señalización doble. En este sentido, el aumento de los niveles de la IL-6 puede estar relacionado con las manifestaciones sistémicas de la AR, las cuales se describen más adelante (**Figura 5**).

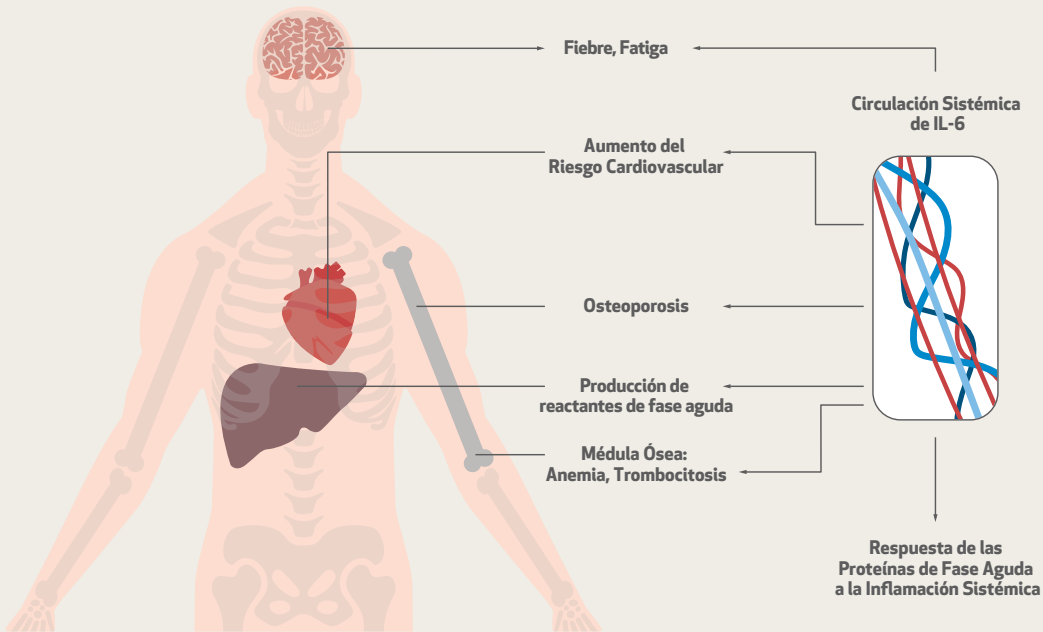
## Inducción de proteínas de fase aguda

### **Proteína C reactiva (PCR)**

**La vía de señalización de la IL-6 es uno de los factores que más contribuyen a la inducción de la PCR y de otras proteínas de fase aguda.** La respuesta de las proteínas de fase aguda es el cambio en la concentración de ciertas proteínas plasmáticas, como la PCR, hepcidina y amiloide A sérico, que se producen en el hígado como respuesta a infecciones, lesiones tisulares, crecimiento neoplásico o trastornos inmunitarios.<sup>1,8,64,65</sup> La IL-6 es uno de los principales factores que contribuyen a los niveles de las proteínas de fase aguda, aunque otras citocinas como la IL-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 e IFN- $\gamma$ , también poseen efectos estimulantes.<sup>4,64</sup> Los niveles máximos de PCR se observan normalmente entre las 24 y las 72 horas después de la inducción experimental con IL-6 y se mantienen durante varios días, aunque los niveles circulantes se mantienen elevados en casos de inflamación crónica.<sup>64</sup>

En un estudio prospectivo, se demostró que un nivel basal elevado de PCR constituía un factor pronóstico significativo para el daño radiológico a los 3 años en pacientes con AR.<sup>66</sup> En varios estudios en los que se examinó la relación existente entre los niveles de PCR y la enfermedad cardiovascular (ECV), se demostró que la PCR está asociada a un aumento del riesgo de padecer infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, muerte súbita por causas cardíacas, y arteriopatía periférica.

Los pacientes con AR presentan un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (índice de mortalidad estandarizado de  $\sim 1,5$ ), que incluyen infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca.<sup>67</sup> Los datos sugieren que los niveles de PCR constituyen un factor pronóstico importante de los acontecimientos cardiovasculares, tal como demuestran los



**Figura 5. Posible relación entre la IL-6 y los efectos sistémicos de la AR.** La vía de señalización de la IL-6 en unos niveles permanentemente elevados puede estar relacionada con varias manifestaciones sistémicas de la AR.

mejores resultados clínicos obtenidos en una población general de pacientes con una disminución de los niveles de PCR tras el tratamiento con una estatina, en comparación con aquellos que presentaban niveles más altos de PCR, con independencia del nivel de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein cholesterol*, colesterol LDL) resultante.<sup>4,5,68-70</sup>

### Hepcidina

**La vía de señalización de la IL-6 en unos niveles elevados puede provocar hipofeemia a través de la inducción de hepcidina.** La IL-6 aumenta la producción de hepcidina, una proteína de fase aguda que es un regulador clave de la homeostasis del hierro con propiedades antimicrobianas.<sup>71-73</sup> En un estudio realizado en 6 voluntarios sanos a los que se les administró IL-6 por

vía intravenosa, los niveles de hepcidina en orina aumentaron 7,5 veces en 2 horas.<sup>72</sup> La IL-6 provoca la expresión de la hepcidina en el hígado a través de la vía de señalización de la JAK (*Janus Kinases [Cinasas Jano]*)/STAT (*Signal Transducers and Activators of Transcription [Transductores de Señal y Activadores de la Transcripción]*). La hepcidina reduce la biodisponibilidad del hierro, el cual es fundamental para la síntesis de nueva hemoglobina, al inhibir la reabsorción del hierro en el duodeno y la liberación del hierro por parte de los macrófagos en el bazo y en otros lugares.<sup>1,5,72</sup> Como resultado, cuando los niveles de hepcidina aumentan, la concentración de hierro en la sangre se reduce. Esta alteración se conoce como hipofeemia.<sup>65</sup>

## Efectos de los niveles de hepcidina permanentemente elevados en la AR y la prevalencia de la anemia, trastornos del sueño y fatiga

La hepcidina es una posible causa de la anemia en pacientes con enfermedad inflamatoria crónica.<sup>1,65</sup> La anemia es una de las manifestaciones sistémicas más frecuentes de la AR, que se presenta aproximadamente en un tercio de los pacientes, y se ha asociado a enfermedad articular más severa.<sup>74,75</sup> Además, los pacientes anémicos con AR suelen tener una mayor progresión radiológica en comparación con los pacientes que no presentan anemia.<sup>76,77</sup>

En el ser humano, se han observado los niveles séricos de hepcidina más altos en los pacientes con AR y anemia, mientras que en los pacientes sanos se han observado los niveles más bajos.<sup>78</sup> Los niveles basales de hepcidina también se correlacionan con los niveles de PCR.<sup>79,80</sup>

La anemia es un factor que normalmente contribuye a la fatiga.<sup>4,81</sup> Entre el 40% y el 80% de los pacientes con AR notificaron la fatiga como el síntoma más discapacitante.<sup>82</sup> Además de su función en la producción de hepcidina, la IL-6 también se ha asociado con otras causas de fatiga.<sup>83</sup> Los efectos provocados por la IL-6 se han vinculado a las funciones del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA), incluida la fatiga, y los niveles elevados de IL-6 se han correlacionado positivamente con la fatiga en la AR.<sup>14,84,85</sup> Los estudios también han demostrado que los niveles circulantes de IL-6 pueden contribuir a los trastornos del sueño en distintas poblaciones de pacientes.<sup>83</sup>

## Efectos de la vía de señalización de la IL-6 en unos niveles elevados que influyen en la homeostasis energética en la AR

### La IL-6 funciona como un sensor de energía.

La activación prolongada de los miocitos durante el ejercicio continuado reduce los depósitos de glucógeno, desencadenando así una cascada de respuestas compensatorias. La reducción de glucógeno provoca que los miocitos produzcan y segreguen la IL-6 en el plasma.<sup>86</sup> Después de realizar ejercicio, la concentración plasmática de IL-6 puede aumentar hasta 100 veces, aunque es más frecuente que no aumente tanto.<sup>86</sup> La IL-6 circulante propicia la transformación del glucógeno hepático en glucosa, y la absorción y uso posterior de la glucosa por parte del músculo esquelético. Por el contrario, los miocitos no provocan el aumento de los niveles de TNF- $\alpha$  como respuesta al ejercicio continuado.<sup>87,88</sup> En el contexto del tejido muscular, la IL-6 también estimula la producción de citocinas antiinflamatorias e inhibe la producción de TNF- $\alpha$ , lo que sugiere que la IL-6 proporciona protección frente a la resistencia a la insulina causada por TNF.<sup>89-91</sup> Un estudio reciente también sugiere que la IL-6 puede desempeñar un papel positivo en la prevención de la resistencia a la insulina asociada a la obesidad mediante la polarización de los macrófagos de un fenotipo proinflamatorio a un fenotipo antiinflamatorio.<sup>92</sup>

La IL-6 desempeña una función importante en las funciones endocrinas de las células de los islotes pancreáticos, especialmente las células  $\alpha$  y  $\beta$ .<sup>93</sup> Las células  $\alpha$  expresan el receptor de la IL-6, y el tratamiento con IL-6 de las células  $\alpha$  favorece su proliferación y regula de forma intensa la expresión génica del proglucagón y la secreción de glucagón.<sup>93</sup>

Las células  $\beta$  son una fuente de IL-6, y distintos modelos experimentales han demostrado que la IL-6 protege la población de células  $\beta$  de la apoptosis causada por TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  y mantiene las funciones secretoras de la insulina.<sup>14,94</sup>

El tejido adiposo almacena triglicéridos y es un órgano endocrino activo que desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis energética fisiológica.<sup>95,96</sup> Los adipocitos se comunican con otras células que están implicadas en la homeostasis energética mediante la liberación de adipocinas —citocinas segregadas por el tejido adiposo— como la leptina y la adiponectina.<sup>97,98</sup> La IL-6 también funciona como una adipocina, ya que puede aumentar el tamaño de las células adiposas y regular la producción de leptinas y el metabolismo de los lípidos.<sup>99,100</sup>

Los niveles permanentemente elevados y de las citocinas circulantes, como la IL-6 en la AR, pueden ser uno de los factores que contribuyen a que los tejidos adiposos y musculares se vuelvan resistentes a la insulina durante la inflamación crónica, una alteración que se conoce como estado “metabólico inflamatorio”.<sup>67,101,102</sup> Además, la composición bioquímica de los lípidos se altera como respuesta a la inflamación crónica. La AR se asocia a la disminución de los niveles séricos de colesterol total, HDL (*High Density Lipoproteins* [Lipoproteínas de Alta Densidad]) y LDL (*Low Density Lipoproteins* [Lipoproteínas de Baja Densidad]). Aunque los tratamientos eficaces aumentan los niveles de colesterol total, HDL y LDL como resultado de reducir la inflamación, estos tratamientos también reducen el riesgo de padecer acontecimientos cardiovasculares en pacientes con AR.<sup>67,103</sup>

Los niveles circulantes de IL-6 son elevados en algunos estados resistentes a la insulina, como la obesidad.<sup>104</sup> Una mayor actividad inflamatoria y una menor actividad funcional

se asocian a la obesidad en pacientes con AR.<sup>105</sup> Cada vez existen más datos que sugieren que la IL-6 no solo está producida por los adipocitos sino que también es capaz de provocar la resistencia a la insulina en estas células.<sup>106-110</sup>

## Efectos de la vía de señalización de la IL-6 en unos niveles elevados sobre el metabolismo óseo en la AR

La AR aumenta la destrucción ósea, lo que resulta en mayor riesgo de fractura para los pacientes que la padecen.<sup>111</sup> En la evaluación clínica del líquido sinovial de pacientes con AR, se determinó que la relación entre el RANKL y la osteoprotegerina (OPG), una proteína que se une directamente al RANKL y que inhibe la interacción con su receptor, reflejaba la función osteoclástica, y que un índice mayor de RANKL/OPG se correlaciona con una hiperactividad osteoclástica y una resorción ósea en las articulaciones de los pacientes con AR.<sup>23,42,112-115</sup>

De manera similar a casos más generales de inflamación, la IL-6 puede afectar el índice de RANKL/OPG a través de dos mecanismos durante la inflamación por AR. En primer lugar, la IL-6 estimula directamente a los osteoblastos para aumentar la expresión del RANKL, al cual pueden unirse los osteoclastos y provocar su activación. En segundo lugar, la IL-6 estimula directamente a los linfocitos Th17, que producen la IL-17. Los niveles de IL-17 son significativamente superiores en el líquido sinovial de los pacientes con AR.<sup>116,117</sup> La IL-6 estimula a los macrófagos/monocitos para producir IL-1 y TNF- $\alpha$ . La IL-17, IL-1 y TNF- $\alpha$  estimulan la proliferación y activación de linfocitos T efectoras, los cuales contribuyen al daño tisular en pacientes con AR. Resulta importante que estos linfocitos T activados

de nueva formación puedan expresar el RANKL.<sup>118</sup> Por lo tanto, el aumento del número de linfocitos T que expresan el RANKL también aumenta la relación RANKL/OPG, favoreciendo así la función osteoclástica.<sup>119,120</sup>

El aumento de la función osteoclástica altera el equilibrio entre la resorción/formación ósea hacia la resorción, lo que da como resultado una reducción de la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con AR. La vía de señalización de la IL-6 en una concentración elevada también inhibe la regeneración ósea al afectar a la osteogenia.<sup>1,23,112,113,115</sup> El aumento de la actividad de resorción ósea se asocia a la AR y se traduce en daño óseo articular y pérdida ósea sistémica.<sup>121-123</sup>

**Los niveles elevados de IL-6 se asocian a una pérdida generalizada de DMO, una manifestación sistémica frecuente de la AR.<sup>1,5,124-126</sup>** Se ha notificado que la prevalencia de la pérdida de DMO en la población global de pacientes con AR se encuentra entre el 20% y el 56%.<sup>123,124,127-129</sup> La alteración de la homeostasis causada por la vía de señalización de la IL-6 en una concentración elevada y el aumento de la resorción ósea resultante, pueden llevar a una pérdida global de DMO, al debilitamiento óseo, a la destrucción del cartílago y a un aumento de la susceptibilidad a la fractura.<sup>130</sup>

La pérdida de DMO es especialmente prevalente en mujeres posmenopáusicas con AR; la pérdida generalizada de DMO se produce en >50 % de esta población en comparación con ~15 % de las mujeres posmenopáusicas sin AR.<sup>131</sup> Los estudios han demostrado que los estrógenos bloquean la síntesis de la IL-6 por osteoblastos (encargados de la formación ósea) y que también pueden interferir en la expresión de los receptores de IL-6. Los niveles séricos elevados de IL-6 y sIL-6R también se han asociado a la pérdida de DMO en mujeres

posmenopáusicas con AR, con independencia del uso de glucocorticoesteroides (GC).<sup>132</sup>

En un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas con AR, también se ha demostrado que los niveles séricos elevados de sIL-6R son el principal factor pronóstico de la pérdida de DMO, con independencia de factores de riesgo bien conocidos de pérdida ósea generalizada como la edad, duración de la enfermedad, índice de masa corporal bajo y dosis acumulada de GC.<sup>125,133</sup>

## Conclusiones

La IL-6 es una citocina multifuncional que interviene en funciones clave de la red compleja de citocinas.<sup>15</sup> La gran variedad de actividades de la IL-6 se debe en gran parte a su capacidad de transmitir señales a través de las formas unidas a la membrana y solubles de sus receptores, lo cual permite la interacción con células que no expresan el IL-6R, resultando en un aumento de la actividad biológica.<sup>1</sup> Como resultado, la IL-6 realiza numerosas y diversas funciones, incluidas las funciones proinflamatorias como respuesta a infecciones o lesiones en condiciones fisiológicas. Por el contrario, la vía de señalización de la IL-6 en unos niveles permanentemente elevados pueden influir de forma negativa al alterar la homeostasis de diferentes procesos fisiológicos. Especialmente en la AR, la IL-6 contribuye a la destrucción articular y puede estar relacionada con las manifestaciones sistémicas que tienen como resultado la discapacidad funcional.<sup>1,3-5,9,134</sup> La investigación continua de las distintas funciones de la IL-6 puede definir mejor la patogenia y las bases de la AR.

# Bibliografía

1. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:15-24.
2. Fleming A, Benn RT, Corbett M, Wood PH. Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis*. 1976;35:361-364.
3. Colmegna I, Ohata BR, Menard HA. Current understanding of rheumatoid arthritis therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:607-620.
4. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(suppl 5):v3-11.
5. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:429-442.
6. Janeway CJ, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*, 5th ed. New York: Garland Science; 2001.
7. O'Shea J, Sims J, Siegel R, Farber J. Cytokines. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Oxford)*, 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2001.
8. Bode JG, Albrecht U, Häussinger D, Heinrich PC, Schaper F. Hepatic acute phase proteins—regulation by IL-6- and IL-1-type cytokines involving STAT3 and its cross-talk with NF- $\kappa$ B-dependent signaling. *Eur J Cell Biol*. 2012;91:496-505.
9. Choy EH, Kavanaugh AF, Jones SA. The problem of choice: current biologic agents and future prospects in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:154-163.
10. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1665-1670.
11. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1580-1585.
12. Wong PK, Quinn JM, Sims NA, van Nieuwenhuijze A, Campbell IK, Wicks IP. Interleukin-6 modulates production of T lymphocyte-derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:158-168.
13. Kotake S, Sato K, Kim KJ, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res*. 1996;11:88-95.
14. Campbell IL, Cutri A, Wilson A, Harrison LC. Evidence for IL-6 production by and effects on the pancreatic  $\beta$ -cell. *J Immunol*. 1989;143:1188-1191.
15. Ito A, Itoh Y, Sasaguri Y, Morimatsu M, Mori Y. Effects of interleukin-6 on the metabolism of connective tissue components in rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 1992;35:1197-1201.
16. Jansen JH, Kluin-Nelemans JC, Van Damme J, Wientjens GJ, Willemze R, Fibbe WE. Interleukin 6 is a permissive factor for monocytic colony formation by human hematopoietic progenitor cells. *J Exp Med*. 1992;175:1151-1154.
17. Okada A, Yamasaki S, Koga T, et al. Adipogenesis of the mesenchymal stromal cells and bone oedema in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:332-337.
18. Sha Y, Markovic-Plese S. A role of IL-1R1 signaling in the differentiation of Th17 cells and the development of autoimmune diseases. *Self Nonself*. 2011;2:35-42.
19. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:720-727.
20. Bottini N, Firestein GS. Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:24-33.
21. Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010;233:233-255.
22. Pope RM. Apoptosis as a therapeutic tool in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:527-535.
23. Hashizume M, Hayakawa N, Mihara M. IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF- $\alpha$  and IL-17. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1635-1640.
24. Choe JY, Park KY, Park SH, Lee SJ, Kim SK. Regulatory effect of calcineurin inhibitor, tacrolimus, on IL-6/sIL-6R-mediated RANKL expression through JAK2-STAT3-SOCS3 signaling pathway in fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R26.
25. Tolboom TC, van der Helm-van Mil AH, Nelissen RG, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Invasiveness of fibroblast-like synoviocytes is an individual patient characteristic associated with the rate of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1999-2002.
26. Firestein GS. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheum*. 1996;39:1781-1790.
27. Shigeyama Y, Pap T, Kunzler P, Simmen BR, Gay RE, Gay S. Expression of osteoclast differentiation factor in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2523-2530.
28. Muller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN, et al. Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. *Am J Pathol*. 1996;149:1607-1615.
29. Muraguchi A, Hirano T, Tang B, et al. The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. *J Exp Med*. 1988;167:332-344.
30. Schroder AE, Greiner A, Seyfert C, Berek C. Differentiation of B cells in the nonlymphoid tissue of the synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:221-225.
31. Li J, Kuzin I, Moshkani S, et al. Expanded CD23(+)/CD21(hi) B cells in inflamed lymph nodes are associated with the onset of inflammatory-erosive arthritis in TNF-transgenic mice and are targets of anti-CD20 therapy. *J Immunol*. 2010;184:6142-6150.
32. Crofford LJ, Kalogeras KT, Mastorakos G, et al. Circadian relationships between interleukin (IL)-6 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones: failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1279-1283.
33. Nakamura I, Omata Y, Naito M, Ito K. Blockade of interleukin 6 signaling induces marked neutropenia in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36:459-460.
34. van Leeuwen MA, Westra J, Limburg PC, van Riel PL, van Rijswijk MH. Interleukin-6 in relation to other proinflammatory cytokines, chemotactic activity and neutrophil activation in rheumatoid synovial fluid. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:33-38.
35. Mihara M, Moriya Y, Kishimoto T, Ohsugi Y. Interleukin-6 (IL-6) induces the proliferation of synovial fibroblastic cells in the presence of soluble IL-6 receptor. *Br J Rheumatol*. 1995;34:321-325.
36. Mitani H, Katayama N, Araki H, et al. Activity of interleukin 6 in the differentiation of monocytes to macrophages and dendritic cells. *Br J Haematol*. 2000;109:288-295.
37. Cronstein BN. Interleukin-6—a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(suppl 1):S11-15.
38. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010;40:1830-1835.
39. Ogura H, Murakami M, Okuyama Y, et al. Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. *Immunity*. 2008;29:628-636.
40. Ota M, Yanagisawa M, Tachibana H, et al. A significant induction of neutrophilic chemoattractants but not RANKL in synoviocytes stimulated with interleukin 17. *J Bone Miner Metab*. 2015;33:40-47.
41. Palmqvist P, Persson E, Conaway HH, Lerner UH. IL-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF- $\kappa$ B in mouse calvariae. *J Immunol*. 2002;169:3353-3362.
42. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol*. 1990;145:3297-3303.
43. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1521-1529.
44. Hashizume M, Hayakawa N, Suzuki M, Mihara M. IL-6/sIL-6R trans-signalling, but not TNF- $\alpha$  induced angiogenesis in a HUVEC and synovial cell co-culture system. *Rheumatol Int*. 2009;29:1449-1454.



45. Alesci S, Martinez PE, Kelkar S, et al. Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2522-2530.
46. Hurst SM, Wilkinson TS, McLoughlin RM, et al. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity.* 2001;14:705-714.
47. Modur V, Li Y, Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM. Retrograde inflammatory signaling from neutrophils to endothelial cells by soluble interleukin-6 receptor alpha. *J Clin Invest.* 1997;100:2752-2756.
48. Lindemann SW, Yost CC, Denis MM, McIntyre TM, Weyrich AS, Zimmerman GA. Neutrophils alter the inflammatory milieu by signal-dependent translation of constitutive messenger RNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:7076-7081.
49. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, Mantovani A, Farnarier C. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol.* 2003;24:25-29.
50. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(suppl 2):S3.
51. Jego G, Bataille R, Pellat-Deceunynck C. Interleukin-6 is a growth factor for nonmalignant human plasmablasts. *Blood.* 2001;97:1817-1822.
52. Dienz O, Eaton SM, Bond JP, et al. The induction of antibody production by IL-6 is indirectly mediated by IL-21 produced by CD4<sup>+</sup> T cells. *J Exp Med.* 2009;206:69-78.
53. Kuchen S, Robbins R, Sims GP, et al. Essential role of IL-21 in B cell activation, expansion, and plasma cell generation during CD4<sup>+</sup> T cell-B cell collaboration. *J Immunol.* 2007;179:5886-5896.
54. Gommerman JL, Browning JL. Lymphotoxin/light, lymphoid microenvironments and autoimmune disease. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:642-655.
55. Ballanti E, Perricone C, di Muzio G, et al. Role of the complement system in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: relationship with anti-TNF inhibitors. *Autoimmun Rev.* 2011;10:617-623.
56. Jones SA, Novick D, Horiuchi S, Yamamoto N, Szalai AJ, Fuller GM. C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. *J Exp Med.* 1999;189:599-604.
57. Banda NK, Levitt B, Wood AK, et al. Complement activation pathways in murine immune complex-induced arthritis and in C3a and C5a generation in vitro. *Clin Exp Immunol.* 2010;159:100-108.
58. Lee H, Whitfield PL, Mackay CR. Receptors for complement C5a. The importance of C5aR and the enigmatic role of C5L2. *Immunol Cell Biol.* 2008;86:153-160.
59. Arvidson NG, Gudbjornsson B, Elfman L, Ryden AC, Totterman TH, Hallgren R. Circadian rhythm of serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:521-524.
60. Gibbs JE, Ray DW. The role of the circadian clock in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:205.
61. Spies CM, Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F. Circadian rhythms in rheumatology—a glucocorticoid perspective. *Arthritis Res Ther.* 2014;16 Suppl 2:S3.
62. Gibbs JE, Blaikley J, Beesley S, et al. The nuclear receptor REV-ERB $\alpha$  mediates circadian regulation of innate immunity through selective regulation of inflammatory cytokines. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:582-587.
63. Haas S, Straub RH. Disruption of rhythms of molecular clocks in primary synovial fibroblasts of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis, role of IL-1 $\beta$ /TNF. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R122.
64. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et al. The link of biocompatibility to cytokine production. *Kidney Int Suppl.* 2000;76:S96-103.
65. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003;102:783-788.
66. Combe B, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1736-1743.
67. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365:2205-2219.
68. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000;101:1767-1772.
69. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347:1557-1565.
70. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;352:20-28.
71. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood.* 2003;101:2461-2463.
72. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004;113:1271-1276.
73. Lombardi L, Maisetta G, Batoni G, Tavanti A. Insights into the antimicrobial properties of hepcidins: advantages and drawbacks as potential therapeutic agents. *Molecules.* 2015;20:6319-6341.
74. Gonzalez-Lopez L, Rocha-Munoz AD, Ponce-Guarneros M, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) relation with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res.* 2014;2014:536050.
75. Nikolaisen C, Figenschau Y, Nossent JC. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality. *J Rheumatol.* 2008;35:380-386.
76. Moller B, Scherer A, Forger F, Villiger PM, Finckh A, Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatic D. Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:691-696.
77. van Steenberg HW, van Nies JA, van der Helm-van Mil AH. Anaemia to predict radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:e16.
78. Demirag MD, Haznedaroglu S, Sancak B, et al. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med.* 2009;48:421-426.
79. Sellam J, Kotti S, Fellahi S, et al. Serum hepcidin level is not an independent surrogate biomarker of disease activity or of radiographic progression in rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:312-314.
80. Song C, Merali Z, Anisman H. Variations of nucleus accumbens dopamine and serotonin following systemic interleukin-1, interleukin-2 or interleukin-6 treatment. *Neuroscience.* 1999;88:823-836.
81. Hewlett S, Chalder T, Choy E, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1004-1006.
82. Balsamo S, Diniz LR, dos Santos-Neto LL, da Mota LM. Exercise and fatigue in rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2014;16:57-60.
83. Kapsimalis F, Basta M, Varouchakis G, Gourgoulanis K, Vgontzas A, Kryger M. Cytokines and pathological sleep. *Sleep Med.* 2008;9:603-614.
84. Davis MC, Zautra AJ, Younger J, Motivala SJ, Attrep J, Irwin MR. Chronic stress and regulation of cellular markers of inflammation in rheumatoid arthritis: implications for fatigue. *Brain Behav Immun.* 2008;22:24-32.
85. Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR. Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med.* 2005;67:187-194.
86. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev.* 2006;12:6-33.
87. Febbraio MA, Hiscock N, Sacchetti M, Fischer CP, Pedersen BK. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes.* 2004;53:1643-1648.
88. Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, Pedersen BK. IL-6 and TNF- $\alpha$  expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283:E1272-E1278.
89. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2005;98:1154-1162.
90. Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Mittendorfer B, Zierath JR, Pedersen BK. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes.* 2005;54:2939-2945.
91. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- $\alpha$  production in humans. *FASEB J.* 2003;17:884-886.

92. Mauer J, Chaurasia B, Goldau J, et al. Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin. *Nat Immunol*. 2011;12:423-430.
93. Ellingsgaard H, Ehses JA, Hammar EB, et al. Interleukin-6 regulates pancreatic  $\alpha$ -cell mass expansion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:13163-13168.
94. Choi SE, Choi KM, Yoon IH, et al. IL-6 protects pancreatic islet beta cells from pro-inflammatory cytokines-induced cell death and functional impairment in vitro and in vivo. *Transpl Immunol*. 2004;13:43-53.
95. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell*. 2004;116:337-350.
96. Onate B, Vilahur G, Ferrer-Lorente R, et al. The subcutaneous adipose tissue reservoir of functionally active stem cells is reduced in obese patients. *FASEB J*. 2012;26:4327-4336.
97. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14 (suppl 5):2425-2495.
98. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res*. 2003;11:1048-1054.
99. Ryan AS, Berman DM, Nicklas BJ, et al. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. *Diabetes Care*. 2003;26:2383-2388.
100. Trujillo ME, Sullivan S, Harten I, Schneider SH, Greenberg AS, Fried SK. Interleukin-6 regulates human adipose tissue lipid metabolism and leptin production in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5577-5582.
101. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2084-2089.
102. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Maedica (Buchar)*. 2012;7:148-152.
103. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;108:2957-2963.
104. Khoadhiar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrian BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004;28:410-415.
105. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:450-462.
106. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1154-1159.
107. Omoigui S. The interleukin-6 inflammation pathway from cholesterol to aging—role of statins, bisphosphonates and plant polyphenols in aging and age-related diseases. *Immun Ageing*. 2007;4:1.
108. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$ , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*. 2003;278:45777-45784.
109. Wang SW, Lin TM, Wang CH, Liu HH, Hwang JY. Increased toll-like receptor 2 expression in peptidoglycan-treated blood monocytes is associated with insulin resistance in patients with nondiabetic rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:690525.
110. Wildman RP, Kaplan R, Manson JE, et al. Body size phenotypes and inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:1482-1491.
111. Goldring SR. Inflammatory signaling induced bone loss. *Bone*. 2015; 80:143-149.
112. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, Itonaga I, Fujikawa Y, Athanasou NA. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone*. 2003;32:1-7.
113. Kaneshiro S, Ebina K, Shi K, et al. IL-6 negatively regulates osteoblast differentiation through the SHP2/MEK2 and SHP2/Akt2 pathways in vitro. *J Bone Miner Metab*. 2014;32:378-392.
114. Haynes DR, Crotti TN, Loric M, Bain GI, Atkins GJ, Findlay DM. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclast formation by cells in the human rheumatoid arthritic joint. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:623-630.
115. Tamura T, Udagawa N, Takahashi N, et al. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:11924-11928.
116. Camporeale A, Poli V. IL-6, IL-17 and STAT3: a holy trinity in auto-immunity? *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17:2306-2326.
117. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest*. 1999;103:1345-1352.
118. Page G, Miossec P. RANK and RANKL expression as markers of dendritic cell-T cell interactions in paired samples of rheumatoid synovium and lymph nodes. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2307-2312.
119. Kotake S, Nanke Y, Mogi M, et al. IFN- $\gamma$ -producing human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes via the expression of RANKL. *Eur J Immunol*. 2005;35:3353-3363.
120. Harvey BP, Gee RJ, Haberman AM, Shlomchik MJ, Mamula MJ. Antigen presentation and transfer between B cells and macrophages. *Eur J Immunol*. 2007;37:1739-1751.
121. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27:2582-2589.
122. Laan RF, Buijs WC, Verbeek AL, et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:21-26.
123. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JJ, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum*. 2000;43:522-530.
124. Forsblad D'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:617-623.
125. Oelzner P, Franke S, Lehmann G, Eidner T, Hein G, Wolf G. The balance between soluble receptors regulating IL-6 trans-signaling is predictive for the RANKL/osteoprotegerin ratio in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32:199-206.
126. Giuliani N, Sansoni P, Giraloso G, et al. Serum interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and soluble gp130 exhibit different patterns of age- and menopause-related changes. *Exp Gerontol*. 2001;36:547-557.
127. Xu S, Wang Y, Lu J, Xu J. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-induced osteoporosis. *Rheumatol Int*. 2012;32:3397-3403.
128. Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Vega-Lopez A, et al. Performance of risk indices for identifying low bone mineral density and osteoporosis in Mexican Mestizo women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012;39:247-253.
129. Mobini M, Kashi Z, Ghobadifar A. Prevalence and associated factors of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Caspian J Intern Med*. 2012;3:447-450.
130. De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, et al. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3551-3563.
131. Ahlborg HG, Rosengren BE, Jarvinen TL, et al. Prevalence of osteoporosis and incidence of hip fracture in women—secular trends over 30 years. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:48.
132. Kroger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with rheumatoid arthritis—a population based study. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:18-23.
133. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2032-2042.
134. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48:54-58.











Sanofi Genzyme y Regeneron están comprometidas en proveer recursos para mejorar la comprensión de la patogénesis de la artritis reumatoide, e investigar en las necesidades no cubiertas de los pacientes que sufren esta enfermedad.

SAES.SARI.16.09.0596/sep.2016