



TRABAJO FINAL DE LA CARRERA
UNIVERSITARIA DE POSGRADO DE
ESPECIALIZACIÓN EN CLÍNICA MÉDICA

“EFECTO DEL TABAQUISMO EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA”

Autora: *Fonseca Emilce*

Alumna de la Carrera de Posgrado de especialización en
Clínica Médica. Hospital Intendente Carrasco

Tutores:

Lodigiani Mariano

Médico especialista en Clínica Médica. Jefe de sector,
Servicio de Clínica Médica Hospital Intendente Carrasco.

Médico especialista en Infectología

María Celia Jaimet

Médica especialista en Clínica Médica. Jefe de sector,
Servicio de Clínica Médica Hospital Intendente Carrasco.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

Año: 2015

“EFECTO DEL TABAQUISMO EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA”

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica multisistémica de etiología desconocida. Se define como una poliartritis que compromete pequeñas y grandes articulaciones en forma simétrica y aditiva.

La AR es la enfermedad inmunológica más prevalente en la población caucásica con cifras que varían entre el 0,2 al 1% en el mundo. La incidencia de la enfermedad en nuestro país es de 2,4 por 100.000 personas/año¹⁻².

El comienzo de la AR puede ocurrir a cualquier edad, sin embargo, su pico de máxima incidencia es entre la cuarta y quinta década de vida. Afecta con mayor frecuencia al sexo femenino con una relación 2-3:1 respecto al masculino, aunque esta diferencia tiende a disminuir en edades más avanzadas.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en criterios clínicos, radiológicos e inmunológicos establecidos en 1987 por el Colegio Americano de Reumatología (ACR)³. Estos criterios de clasificación fueron modificados en el año 2010 con el objetivo de aumentar la especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de artritis temprana⁴. Dentro de los criterios diagnósticos, el inmunológico se basa en la determinación del factor reumatoideo (FR) y anticuerpo anti-péptido cíclico citrulinado (antiCCP).

Los factores reumatoideos son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra los determinantes antigénicos de la región Fc de las moléculas de IgG. Se detectan durante el curso de la enfermedad en aproximadamente el 75-85% de los pacientes con AR, pero también puede aparecer en otras enfermedades reumáticas inflamatorias, así como diferentes enfermedades no reumáticas⁵. El método clásico de determinación es la aglutinación con eritrocitos ovinos sensibilizados para IgG o bien con partículas de látex. Los problemas específicos

de estos métodos semicuantitativos son su escasa precisión y reproducibilidad de laboratorio a laboratorio, así como su difícil estandarización. Por esta razón se han desarrollado nuevos métodos de determinación tales como la nefelometría, la turbidimetría, los enzimoimmunoanálisis (ELISA) y los radioinmunoanálisis. En la prueba inmunoturbidimétrica el antígeno IgG inactivado por calor fijado a partículas de látex reacciona con los anticuerpos anti-FR de la muestra formando un complejo antígeno-anticuerpo que se mide turbidimétricamente después de la aglutinación.

El antiCCP se detecta por técnica de ELISA. Tiene una especificidad que varía dependiendo del péptido cíclico citrulinado utilizado (CCP1, CCP2 o CCP3) que oscila entre 65-98% con una sensibilidad de 40-90%⁶⁻⁷. Existe otro marcador denominado Anticuerpo anti Vimentina Mutada Citrulinada (anti-VMC) detectado por ELISA que presenta una sensibilidad en AR del 70-82% y una especificidad del 84-96%. Pueden observarse en 4% de pacientes negativos para FR como para antiCCP. Cabe destacar que en nuestro país el costo para la determinación de anti-VMC es mucho menor que para antiCCP⁸.

Dentro de los factores de mal pronósticos en AR se encuentran: la afección de múltiples articulaciones al inicio de la enfermedad, actividad inflamatoria elevada, presencia de FR y antiCCP, presencia de cambios radiológicos tempranos, manifestaciones extrarticulares y retraso en el inicio del tratamiento modificador de enfermedad. Niveles elevados de antiCCP y FR se asociaron con peores resultados clínicos incluyendo mayor actividad de la enfermedad y menor remisión sostenida en el tiempo⁹⁻¹⁰.

El objetivo del tratamiento en AR es lograr la mínima actividad clínica o la remisión de la enfermedad, con la finalidad de minimizar así el grado de afectación articular y discapacidad a largo plazo¹¹⁻¹².

Existen índices que permiten clasificar el estado de actividad de la enfermedad. Uno de los más utilizados es el Disease Activity Index de 28 articulaciones (DAS28) que incluye parámetros clínicos de afección articular, un parámetro bioquímico y uno subjetivo por el paciente. Se utiliza para el seguimiento de evolución de la enfermedad y valora la respuesta al tratamiento¹³⁻¹⁴.

La etiología de la AR es aún desconocida, a pesar de que en los últimos años se han estudiado e identificado múltiples factores de riesgos para su desarrollo. Se sabe que intervienen factores genéticos y ambientales, y que la interacción entre ambos puede ser determinante en el desarrollo de la enfermedad. Entre los factores ambientales, el tabaco es actualmente el factor de riesgo más importante.

Los pacientes fumadores tienen mayor riesgo de tener AR que aquellos pacientes que nunca han fumado. Las personas genéticamente predispuestas parecen tener mayor riesgo de presentar AR si fuman. Además, el consumo de tabaco puede influir en la expresión clínica de la enfermedad, evolucionando los pacientes fumadores en formas más severas y con mayor daño articular¹⁵.

OBJETIVOS

- ✓ Analizar en pacientes con artritis reumatoidea la asociación de factor reumatoideo y Anticuerpo anti Vimentina Mutada Citrulinada con el consumo de tabaco.
- ✓ Evaluar en pacientes con artritis reumatoidea el uso de tratamientos combinados o monoterapia en relación con el consumo de tabaco.
- ✓ Determinar en pacientes con artritis reumatoidea el conocimiento que estos poseen sobre los efectos del tabaquismo y su enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo observacional, corte transversal incluyendo pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea según criterios de clasificación ACR/EULAR 2010⁴ (Anexo 1) que concurrían a la consulta del servicio de Reumatología de Hospital Provincial del Centenario desde el 1 de junio del 2015 al 31 de agosto del 2015. El trabajo fue aprobado por el comité de Ética del Hospital Provincial del Centenario. Para entrar en el estudio los pacientes debían firmar el consentimiento informado (Anexo 2).

Durante la consulta se recabaron datos sobre su enfermedad y se completó una encuesta que consistía en preguntas cerradas prefijadas. Dicha encuesta se realizó previamente a los reumatólogos del servicio para evaluar la percepción, con adecuada aceptación sin realizar modificaciones posteriores. Se consideró tabaquista a toda persona que fumó al menos 100 cigarrillos en su vida y que actualmente fuma alguno o todos los días; ex tabaquista quien abandono el consumo al menos por 6 meses consecutivos no habiendo reincidido en el mismo; no tabaquista cuando no presentaban consumo del mismo durante toda su vida¹⁶.

Criterios de inclusión:

- Paciente con diagnóstico de AR que concurrían a la consulta de reumatología del Hospital Provincial del Centenario
- En tratamiento para su enfermedad con un lapso mayor o igual a 3 meses
- Edad mayor de 18 años

Criterios de exclusión:

- Falta de cumplimiento de criterios diagnósticos.
- Suspensión del tratamiento para su artritis reumatoidea por abandono, efectos adversos, comorbilidades o estar cursando embarazo o lactancia.
- Ausencia del valor anti-VMC por falta de reactivo o no realizado por el paciente.

Se utilizaron las siguientes variables:

Variables cualitativas

- Sexo: masculino/femenino
- Nivel de instrucción: primaria incompleta, primaria completa, secundario.
- Tabaquista: SI/ NO/ ex tabaquista
- Factor reumatoideo (método por reacción de Rose Ragan): positivo o negativo
- Tratamiento realizado para su artritis reumatoidea
 - Monoterapia: realizando tratamiento sólo con metotrexate.
 - Asociación: Metotrexate asociado a leflunomida o hidroxicloroquina o tratamiento biológico.

Variables semicuantitativas

- Remisión por DAS28 (valor menor a 2,6): SI/ NO
- Factor reumatoideo (método por turbidimetría): valor normal 4-14 UI/ml
Se consideró:
 - Negativo: valores menores o igual al límite superior normal (≤ 14 UI/ml).
 - Positivo bajo: valores que son más altos al límite superior normal pero menor o igual a 3 veces el límite superior normal (15-42 UI/ml).
 - Positivo alto: valores que son más de 3 veces el límite superior normal (>42 UI/ml).

- Ac anti Vimentina Mutada Citrulinada (método ELISA): valor normal 0-20 U/ml.

Se consideró:

- Negativo: valores menores o igual al límite superior normal (≤ 20 U/ml).
- Positivo bajo: valores que son más altos al límite superior normal pero menor o igual a 3 veces el límite superior normal (21-60 U/ml).
- Positivo alto: valores que son más de 3 veces el límite superior normal (> 60 U/ml).

Esta clasificación de las variables fue adaptada de los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010⁴ (Anexo 1).

Variables cuantitativas

- Edad
- Tiempo de diagnóstico de la artritis reumatoidea
- Paquetes/años o carga tabáquica: (paquetes de 20 fumados por día) x (años de fumador)

Además en la encuesta se realizaron 3 preguntas para determinar el conocimiento que tenía la población fumadora en relación a su enfermedad y el hábito tabáquico.

Ellas son:

- ¿Conoce el efecto que produce el fumar en la artritis reumatoidea?
- Cuando le diagnosticaron artritis reumatoidea ¿le aconsejaron dejar el hábito de fumar?
- ¿Intento dejar de fumar desde que le diagnosticaron la artritis reumatoidea?

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se presentan las variables continuas mediante el promedio acompañado del desvío estándar o bien mediante la mediana junto con el rango, de acuerdo a la distribución de las mismas. Las variables categóricas se presentan mediante las frecuencias junto con los porcentajes.

Para la comparación de los resultados obtenidos en los distintos grupos se aplicaron métodos no paramétricos. En la comparación de las distribuciones de las variables cuantitativas se utilizó el Test de Kruskal-Wallis y en el caso de las variables cualitativas o semicuantitativas se emplearon el Test Chi-cuadrado de Pearson, el Test de Fisher-Freeman-Halton y el Test de Fisher, según correspondiera.

Los resultados con una probabilidad asociada menor a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

De los 74 pacientes que concurrieron a la consulta 22 de ellos presentaron criterios de exclusión por lo que no se los incluyó en el estudio: (Gráfico 1)

- 9 pacientes por suspensión de medicación: por compromiso pulmonar (4), embarazo (1), lactancia (1), búsqueda de embarazo (2) y hepatopatía (1).
- 13 de ellos no presentaban el resultado del anti-VMC.

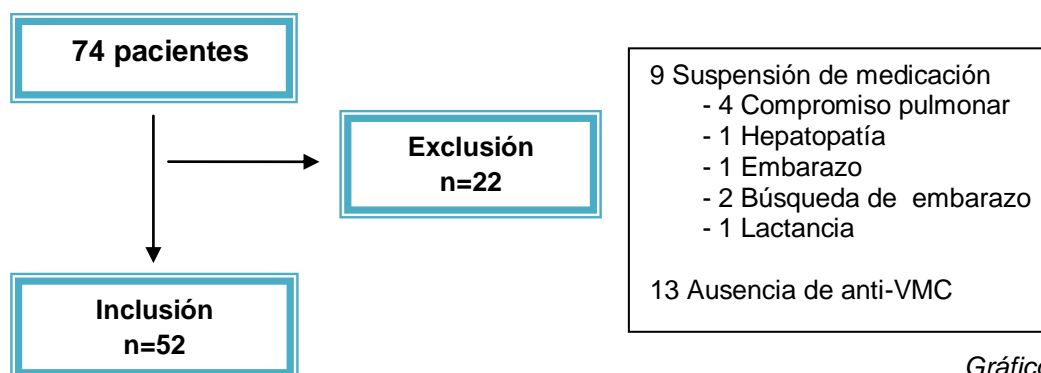


Gráfico 1

Se analizaron 52 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea de los cuales 43 (82,7%) eran sexo femenino y 9 (17,3%) masculino, con una edad promedio 49 ± 10 años. La mediana de años de diagnóstico de su artritis reumatoidea fue de 4,5 años (rango 4 meses-35 años), estando el 28,9 % (15) en remisión por DAS28.

Con respecto al laboratorio, el FR por el método de turbidimetría resultó negativo en el 26,9% (14). En cambio por método de Rose Ragan, fueron similares el porcentaje de negativos versus positivos. En el caso del anti-VMC la mayoría de los pacientes (63,5%) presentan valores positivos altos (33 pacientes).

En relación al tratamiento que realizaban para su AR, resultó similar la proporción de pacientes con monoterapia (53,8%) y con asociación (46,2%). (Tabla 1)

Características de la población (N=52)	
Femenino	43 (82,7%)
Masculino	9 (17,3%)
Edad promedio	49 \pm 10 años
Tiempo de diagnóstico de AR	4,5 años (4m-35 años)
Remisión (DAS 28)	15 (28,9%)
No remisión (DAS 28)	37 (71,1%)
Laboratorio	
<i>FR (turbidimetría)</i>	
Negativos	14 (26,9%)
Positivos bajos	7 (13,5%)
Positivos altos	31 (59,6%)
<i>FR (Rose Ragan)</i>	
Negativos	28 (53,8%)
Positivos	24 (46,2%)
<i>anti-VMC (ELISA)</i>	
Negativos	11 (21,1%)
Positivos bajos	8 (15,4%)
Positivos altos	33 (63,5%)
Tratamiento	
Monoterapia	28 (53,8%)
Asociación	24 (46,2%)

Tabla 1: Características de la población estudiada

El 80,7 % (42) de los pacientes tiene grado de instrucción igual o superior a primaria completa.

Con respecto al hábito tabáquico el 40,4 % (21) de los pacientes eran no tabaquistas, el 32,7 % (17) tabaquistas y el resto 26,9 % (14) se consideraron ex tabaquistas. (Gráfico 2)



Gráfico 2: Hábito tabáquico en AR

De los no tabaquistas, el 95,2% eran de sexo femenino (20 de 21 pacientes), al igual que el 88,2% de los tabaquistas (15 de 17 pacientes), siendo los ex tabaquistas de similar proporción entre ambos sexos. En el análisis global se observa una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,014$).

La edad promedio de los no tabaquistas fue de $47,7\pm 12$ años, la de los tabaquistas de $51,5\pm 9,2$ años y la de los ex tabaquistas de $49,9\pm 11$ años, siendo similar en ambos grupos ($p=0,762$). La mediana del tiempo de diagnóstico de la artritis reumatoidea fue similar en tabaquistas y no tabaquistas, siendo mayor en los ex tabaquistas ($p=0,974$). (Tabla 2)

Características	Tabaquistas (n=17)	No tabaquistas (n=21)	Ex tabaquistas (n=14)	P
<i>Femenino</i>	15 (88,2%)	20 (95,2%)	8 (57,1%)	0,014
<i>Masculino</i>	2 (11,8%)	1 (4,8%)	6 (42,9%)	
<i>Primaria incompleta</i>	2 (11,8%)	5 (23,8%)	3 (21,4%)	0,636
<i>Primaria completa</i>	8 (47%)	10 (47,6%)	4 (28,6%)	
<i>Secundario</i>	7 (41,2%)	6 (28,6%)	7 (50%)	
<i>Remisión (DAS28)</i>	5 (29,4%)	3 (14,3%)	7 (50%)	0,075
<i>No remisión (DAS28)</i>	12 (70,6%)	18 (85,7%)	7 (50%)	
<i>Edad promedio</i>	51,5±9,2 años	47,7±12 años	49,9±11 años	0,762
<i>Tiempo de diagnóstico de AR</i>	4 años (1-23 años)	4 años (4m-35 años)	6 años (1-19 años)	0,974

Tabla 2: Características por grupo de la población estudiada

El 50% de los tabaquistas informó consumir 18 paquetes/año o menos. (Tabla 3)

Paquetes/años	Mediana	Mínimo	Máximo
Tabaquistas (N=17)	18	1	45

Tabla 3: paquetes/años

Cuando se analizan los resultados de FR por el método de turbidimetría, se decidió agrupar de dos maneras, para comprobar si existía una diferencia significativa. La primera agrupa los positivos (altos y bajos) versus los negativos tanto en tabaquistas, no tabaquistas y ex tabaquistas. (Tabla 4)

FR (turbidimetría)	No tabaquistas (n=21)	Tabaquistas (n=17)	Ex tabaquistas (n=14)	P
<i>Negativo</i>	9 (42,9%)	3 (17,6%)	2 (14,3%)	0,131
<i>Positivo (bajos/altos)</i>	12 (57,1%)	14 (82,4%)	12 (85,7%)	

Tabla 4: FR negativos vs FR positivos (altos y bajos)

Se pudo observar un porcentaje mayor de FR positivo en los tabaquistas (82,4%) y ex tabaquistas (85,7%) con respecto a los no tabaquistas (57,1%), donde se observa similar proporción, siendo este resultado no significativo estadísticamente (p=0,131).

En segundo lugar se comparó FR positivos altos versus negativos y positivos bajos entre tabaquistas, no tabaquistas y ex tabaquistas. (Tabla 5)

FR (turbidimetría)	No tabaquistas (n=21)	Tabaquistas (n=17)	Ex tabaquistas (n=14)	P
Negativos / positivos bajos	12 (57,1%)	3 (17,6%)	6 (42,9%)	0,046
Positivos altos	9 (42,9%)	14 (82,4%)	8 (57,1%)	

Tabla 5: FR negativos/positivos bajos vs. FR positivos altos.

Se pudo observar un mayor porcentaje de títulos altos de FR en los tabaquistas (82,4%) en relación a ex tabaquistas (57,1%) y no tabaquistas (42,9%), siendo en este último predominante FR negativos y positivos bajos; resultando significativo estadísticamente ($p=0,046$). (Gráfico 3)

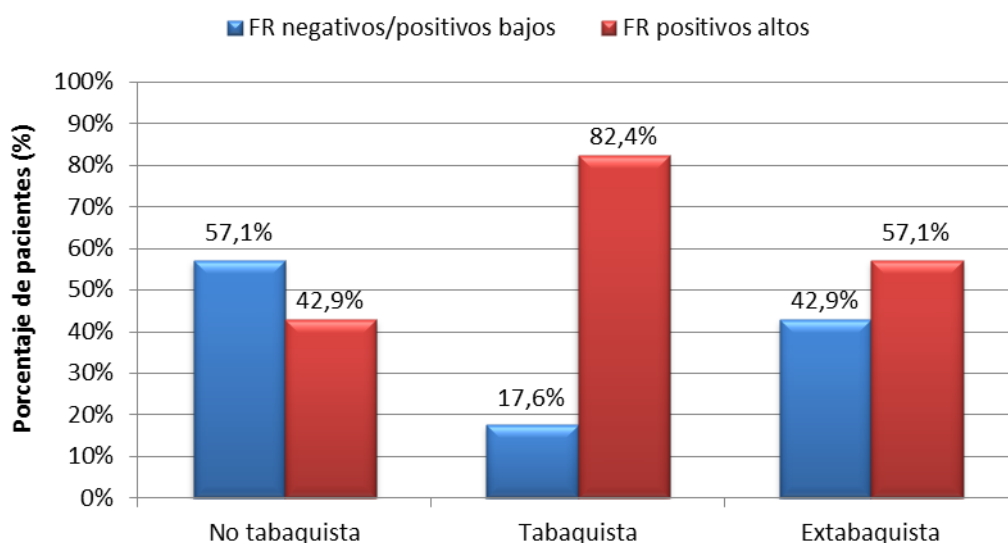


Gráfico 3: FR negativos/positivos bajos vs. FR positivos altos.

Al analizar el FR por el método de Rose Ragan entre tabaquistas, no tabaquistas y ex tabaquistas, se observó un resultado positivo en el 64,7% de los pacientes tabaquistas, pero en menor porcentaje en no tabaquistas (33,3%) y ex tabaquistas (42,9%). Se consideraron no significativos en el análisis ($p=0,149$). (Tabla 6)

FR (método Rose Ragan)	No tabaquistas (n=21)	Tabaquistas (n=17)	Ex tabaquistas (n=14)	P
Negativo	14 (66,7%)	6 (35,3%)	8 (57,1%)	0,149
Positivo	7 (33,3%)	11 (64,7%)	6 (42,9%)	

Tabla 6: FR (Rose Ragan) negativos vs positivos

Para el análisis del anti-VMC se realizó el mismo agrupamiento de las variables. Primero se agrupó los positivos (altos y bajos) vs los negativos entre tabaquistas, no tabaquistas y ex tabaquistas. (Tabla 7)

Anti-VMC	No tabaquistas (n=21)	Tabaquistas (n=17)	Ex tabaquistas (n=14)	P
Negativo	6 (28,6%)	3 (17,7%)	2 (14,3%)	0.635
Positivo (bajos y altos)	15 (71,4%)	14 (82,3%)	12 (85,7%)	

Tabla 7: Anti-VMC negativos vs positivos (bajos y altos)

Se pudo observar su positividad en el 82,3% de los tabaquistas y el 85,7% de los ex tabaquistas y en menor porcentaje 71,4% en los no tabaquistas ($p=0,635$).

Asimismo, cuando se analiza el anti-VMC comparando los positivos altos versus los negativos y positivos bajos (Tabla 8), sigue predominando la positividad a títulos altos en pacientes tabaquistas (76,5%) y ex tabaquistas (64,3%) siendo menor el porcentaje en no tabaquistas ($p=0,307$). (Gráfico 4) Ambos resultados se consideraron no significativos en el análisis.

Anti-VMC	No tabaquistas (n=21)	Tabaquistas (n=17)	Ex tabaquistas (n=14)	P
Negativos / positivos bajos	10 (47,6%)	4 (23,5%)	5 (35,7%)	0,307
Positivos altos	11 (52,4%)	13 (76,5%)	9 (64,3%)	

Tabla 8: Anti-VMC negativos/positivos bajos vs. anti-VMC positivos altos

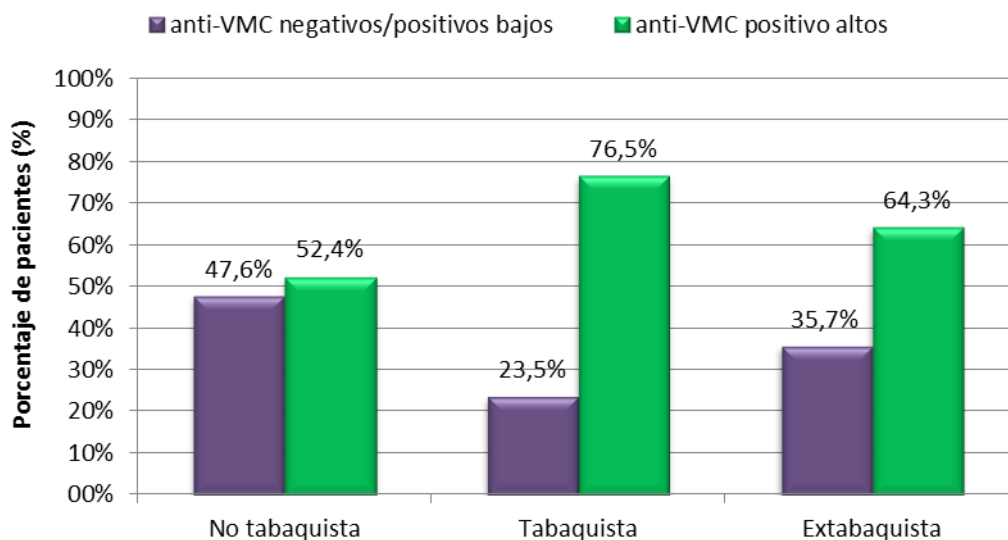


Gráfico 4: Anti-VMC negativos/positivos bajos vs. anti-VMC positivos altos

Al analizar los tratamientos que estaban realizando para su AR no se observó diferencias entre tabaquistas y no tabaquistas, en cambio los ex tabaquistas presentaron mayor porcentaje (71,4%) de tratamiento con monoterapia ($p=0,25$). (Tabla 9)

	No tabaquistas (n=21)	Tabaquistas (n=17)	Ex tabaquistas (n=14)	P
Monoterapia	9 (42,9%)	9 (52,9%)	10 (71,4%)	0,25
Terapia combinada	12 (57,1%)	8 (47,1%)	4 (28,6%)	

Tabla 9: Tratamiento de AR

Con respecto a las encuestas realizadas a los pacientes tabaquistas, al interrogar sobre el conocimiento del efecto que produce fumar sobre la AR, el 76,5% desconocía el efecto que producía sobre su enfermedad. (Gráfico 5)

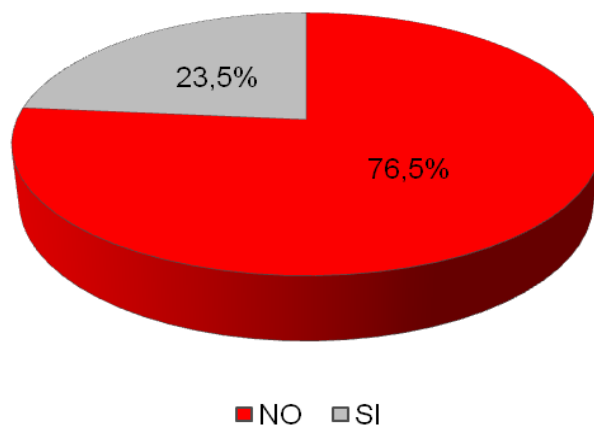


Gráfico 5: Conocimiento del efecto del tabaquismo sobre la AR

El 88,2 % reconocía que su médico clínico o reumatólogo le había aconsejado durante las consultas la importancia del abandono del consumo de tabaco, inclusive el 76,5 % había intentado abandonar el hábito desde el diagnóstico de su enfermedad sin tener éxito del mismo.

DISCUSIÓN

La AR es una enfermedad crónica y discapacitante por lo tanto su diagnóstico y tratamiento precoz son de suma importancia para evitar daño articular. Es de gran interés el estudio de sus factores de riesgo para el desarrollo de posibles estrategias de prevención.

La etiología de la AR es desconocida pero se sabe que intervienen factores genéticos y ambientales. En los últimos años se han desarrollado importantes avances en la comprensión genética de la enfermedad. Los factores de riesgos

ambientales son de especial interés ya que sería los únicos potencialmente modificables. En la actualidad el tabaco es el único factor ambiental universalmente aceptado como factor de riesgo de AR.

El consumo de tabaco predispone a sufrir enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar, neoplasias, osteoporosis entre otras; aunque el efecto sobre el sistema inmune es menos conocido, puede alterar tanto la respuesta inmune innata como adaptativa produciendo un estado de inmunosupresión favoreciendo así el desarrollo de enfermedades autoinmunes¹⁷⁻¹⁸.

Los procesos inflamatorios están caracterizados por activación y liberación de células inflamatorias a la circulación y el aumento de mediadores de inflamación circulantes como los reactantes de fase aguda y citoquinas proinflamatorias.

Se ha demostrado que el consumo de tabaco aumenta el recuento total de leucocitos, principalmente polimorfonucleares (PMN). Esto es resultado de la estimulación de la hematopoyesis medular producida por el tabaco, que estimula la liberación de leucocitos y plaquetas a la circulación periférica. Se ha observado además que los fumadores presentan un aumento del número de linfocitos T circulantes, con alteración del índice CD4(+)/CD8(+) e induciendo además una anergia de estas células¹⁹.

La exposición al tabaco ha demostrado inhibir la función de las células dendríticas circulantes, inhibiendo así la producción de citoquinas clase Th1, favoreciendo el desarrollo de respuesta Th2 lo que explicaría un aumento del riesgo de enfermedades alérgicas en los fumadores²⁰.

Se ha observado que el consumo de tabaco produce además, aumento de numerosas citoquinas proinflamatorias como el TNF- α y su receptor soluble, de interleuquinas (IL) y factor estimulante de colonias granulocito-macrófago, aunque también se ha asociado a disminución de producción de IL6, IL10, IL1b, IL2, TNF α y INF- γ mediada por células mononucleares²¹.

No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual el consumo de tabaco favorece el desarrollo de enfermedades autoinmunes pero existen algunas hipótesis. Una de ellas señala que la exposición al tabaco produce hipoxia y necrosis celular por toxicidad con una saturación de la capacidad de eliminación de estos elementos por el sistema inmune, produciendo así la liberación de antígenos intracelulares que a su vez favorecerían o precipitarían una reacción inmune en individuos susceptibles. Por otro lado el tabaco contiene concentraciones elevadas de radicales libres y además aumenta la generación y activación de radicales libres endógenos, estas toxinas interactúan con el DNA causando mutaciones genéticas y activación de genes que conducirían al desarrollo de enfermedades autoinmunes¹⁹.

Se ha observado que el consumo de tabaco esta selectivamente asociado a un aumento de riesgo de AR seropositiva (FR y/o antiCCP positivo) sin observarse este efecto sobre la AR seronegativa²²⁻³⁰. En nuestro estudio se pudo observar la positividad de FR en mayor proporción en tabaquistas que no tabaquistas. No encontramos diferencias significativas cuando se agruparon negativos vs positivos bajos y altos. Pero si una diferencia significativa cuando se agruparon los negativos y positivos bajos versus positivos altos, hecho que podríamos explicar a que el tabaquismo induce títulos mayores de FR y por ende mayor agresividad y mal pronóstico²³.

La positividad encontrada con respecto al anti-VMC aunque fue mayor en los pacientes tabaquistas, no fue significativa, tal vez ello se podría explicar porque los estudios muestran diferencias al analizar su relación con el antiCCP, no existiendo la misma con el anti-VMC. En un trabajo realizado en nuestro país se observó mayor actividad de AR en pacientes con altos títulos de anti-VMC⁸, esto podría ser otra de las explicaciones por lo cual los resultados no fueron estadísticamente significativos ya que un tercio de la población se encontraba en remisión.

Este aumento de riesgo de AR seropositiva en fumadores está asociado a la presencia del epítipo reumatoide (HLA-DRB1), observándose que existe una importante interacción genético-ambiental, entre los alelos de epítipo reumatoide y el tabaco. Esto se observó en un estudio de una cohorte sueca con AR donde se analizó la interacción entre el epítipo reumatoide y el tabaquismo. Se observó que en aquellos pacientes con una y dos copias de epítipo el riesgo relativo de desarrollar AR seropositiva era de 2,4 (IC 95%:1.4-4.2) y 4,2 (IC 95%:2.1-8.3) respectivamente, en relación a aquellos sin AR; en los fumadores este riesgo aumentaba a 15,7 (IC 95%:7.2-34.2) en presencia de dos copias del epítipo reumatoide²⁴. Varios estudios posteriores entre ellos de una cohorte en Corea donde se evaluaron 1482 pacientes con AR, obtuvieron similar relación²⁵⁻²⁶.

Se ha observado que los antiCCP son detectables en suero de pacientes varios años antes de la aparición de síntomas clínicos y desarrollo de la enfermedad, lo que ha llevado a pensar que el consumo de tabaco y su relación con los antiCCP tendrían un papel en la patogenia de la enfermedad. Un estudio analizó este hecho en relación al consumo de tabaco y observó que los antiCCP eran detectables en el suero de los pacientes fumadores de forma más temprana que en aquellos no fumadores²⁷⁻²⁸.

El tabaco no solo aumenta el riesgo de AR seropositiva sino que también parece tener influencia sobre la expresión clínica de la enfermedad.

Los pacientes con AR que fuman con mayor frecuencia son hombres y presentan un debut más temprano de su enfermedad, de entre 5 a 7 años de diferencia, hecho de especial importancia por ser una enfermedad crónica y discapacitante²⁹. A diferencia de la literatura en nuestro análisis se observó que de los pacientes tabaquistas con AR la mayoría son de sexo femenino.

Con respecto al impacto del tabaco en el curso clínico de la enfermedad, algunos estudios informan que los fumadores presentan una peor evolución con mayor discapacidad y actividad de la enfermedad. Además señalan una mayor frecuencia

de manifestaciones extra-articulares en los pacientes AR fumadores frente a los no fumadores²².

Varios estudios han analizado de forma específica si el tabaquismo es un factor de peor respuesta al tratamiento antirreumático, con drogas modificadoras de la enfermedad (DARME) o antagonistas de TNF.

Un estudio demuestra que los pacientes fumadores utilizan mayor número de DARMEs y a mayor dosis que los no fumadores para el control de la enfermedad³⁰, además el tabaquismo es un factor de peor respuesta al tratamiento con monoterapia²². En nuestro estudio no hubo diferencias entre los grupos.

Se sabe que con un mensaje explícito verbal y escrito del médico hasta un 5-10% de los fumadores abandona el tabaco en los meses siguientes, cuando los abandonos espontáneos se cifran alrededor del 2-3%. El consejo médico tiene la mejor relación coste/efectividad, aunque se ha observado que cuando el modo de hacerlo es una indicación simple de dejar de fumar, la eficacia es baja³¹.

En la encuesta realizada el 76,5% de los pacientes fumadores desconocían el efecto del tabaco sobre su enfermedad, a pesar que el 88,2 % de los pacientes fueron aconsejados por el médico para abandonar el hábito.

LIMITACIONES

Uno de los sesgos en nuestro estudio fue que no hubo diferencia entre el tratamiento de monoterapia y terapia combinada entre fumadores y no fumadores quizás porque no se analizaron en relación al tiempo de evolución de la artritis reumatoidea y el tipo de terapia combinada (leflunomida, hidroxicloroquina o terapia biológica).

Otro sesgo encontrado es que todos los estudios de la bibliografía analizados fueron realizados con antiCCP y no con anti-VMC como en nuestro caso, tal vez

por ello no pudimos obtener una diferencia significativa en el valor entre fumadores y no fumadores.

Un tercer sesgo es que toda la población estudiada no se encontraba en el mismo estadio evolutivo de su enfermedad.

Por último, un cuarto sesgo de importancia es el tamaño de la muestra por la cual no nos permite extrapolar los resultados a la población en general.

CONCLUSIONES

- Los pacientes fumadores presentan mayor riesgo de AR seropositiva a títulos altos determinado a través del FR en nuestra muestra.
- En nuestro estudio no se encontró una relación significativa del anti-VMC entre los pacientes con AR que fuman o no, aunque se pudo observar una tendencia mayor en los fumadores.
- En nuestra investigación no pudimos establecer una relación entre el uso de terapia combinada o monoterapia con el consumo de tabaco.
- Este estudio demuestra que a pesar de que los pacientes fueron aconsejados sobre el abandono del hábito tabáquico, el modo en que se aconseja no es óptimo.
- Es necesario que los médicos tomen conciencia de lo importante que resulta dar consejo sobre el efecto nocivo del tabaquismo y enfatizarlo en cada consulta.

ANEXO 1

Conjunto de variables y puntuación de cada una de las variables para el cómputo global. Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6

<i>Afectación articular</i>	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<i>Serología</i>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
<i>Reactantes de fase aguda</i>	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
<i>Duración</i>	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Efecto del tabaquismo en la Artritis Reumatoidea”

Mediante la presente, usted es invitado a participar de un estudio observacional para evaluar la relación entre el hábito de fumar y la artritis reumatoidea. El objetivo de este estudio es conocer las diferencias clínicas, laboratorio y respuesta al tratamiento entre pacientes fumadores y no fumadores que padecen dicha enfermedad.

Su participación es totalmente voluntaria, anónima y no remunerada. Su colaboración en este estudio no implicará ninguna diferencia en sus exámenes clínicos, estudios complementarios, ni habrá diferencias respecto al tratamiento que recibirá. Se respetará la confidencialidad de su identidad; si usted no quisiera, o no pudiera colaborar se le garantiza que esta decisión no tendrá repercusión en sus cuidados médicos

Si decide participar, durante la consulta se le harán preguntas sobre su enfermedad, su conocimiento del efecto de fumar sobre la artritis reumatoidea, examen clínico y articular y se extraerá datos de su historia clínica.

Si usted tiene dudas respecto a su participación en el estudio y a sus derechos como paciente incorporado a esta investigación puede comunicarse con la Dra. Stella Maris Pezzoto, presidente del Comité de ética del Hospital Provincial del Centenario al tel 0341-153669541 de lunes a viernes de 8 a 17 hs.

Si está satisfecho con estas explicaciones, las ha comprendido y desea colaborar, le agradecería que firme dicha conformidad:

Yo,.....estoy de acuerdo.

Firma y Fecha

Paciente

Firma y Fecha

Médico

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriano E, Carrió J, Schpilberg M et al. Incidente and prevalence of rheumatoid arthritis in health management organization in Argentina. *Rheumatology*. 2003;42 (supl 1): 130.
2. Spindler A, Bellomio V, Berman A, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucumán, Argentina. *J. Rheumatol* 2002;29:1166-70.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
4. Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Bingham C, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62 (9):2569-81.
5. Van Gaalen F, Linn-Rasker S, van Venrooij W. Autoantibodies systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002;4:87-95.
6. Haya Salinas M, Retamozo S, Vetorazzi L, Peano N, Díaz Cuiza P, Castaños M, et al. Anticuerpo anti-citrulina y manifestaciones extraarticulares en artritis reumatoidea. *Medicina (Buenos Aires)* 2013;73:21-25.
7. Ateş A, Karaaslan Y, Aksaray S. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:499-504.
8. Zazzetti F, Schiel A, Khoury M, Barreira J. Sensibilidad y especificidad de antivimentina versus anti péptido citrulinado en artritis reumatoidea y relación con la actividad. *AR Artritis Reumatoidea* 2012;3(7):17-20.
9. Verschueren P, Esselens G, Westhovens R. Predictors of remission, normalized physical function, and changes in the working situation during follow-up of patients with early rheumatoid arthritis: an observational study. *Scand J Rheumatol*. 2009 May-Jun;38(3):166-72.
10. Villaverde García V, Balsa Criado A. Factores pronósticos de la artritis reumatoidea. *Rev Española Reumatología* 2002;(1):10-15.

11. Nell V, Machold K, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(7):906-914.
12. Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis*. 1995;54(12):944-947.
13. Neogi T, Felson D. Composite versus individual measures of disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35(2):185-187.
14. Jayakumar K, Norton S, Dixey J, James D, Gough A, Williams P, et al. Sustained clinical remission in rheumatoid arthritis: prevalence and prognostic factors in an inception cohort of patients treated with conventional DMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jan;51(1):169-75.
15. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):508-11.
16. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco. Buenos Aires, 2011.
17. Mehta H, Nazzari K, Sadikot RT. Cigarette smoking and innate immunity. *Inflamm Res* 2008;57(11):497-503.
18. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002;2(5):372-7.
19. Aronson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010;34(3):258-65.
20. Robbins C, Franco F, Mouded M, Cernadas M, Shapiro S. Cigarette smoke exposure impairs dendritic cell maturation and T cell proliferation in thoracic lymph nodes of mice. *J Immunol* 2008;180(10):6623-8.
21. Glossop J, Dawes P, Matvey D. Association between cigarette smoking and release of tumour necrosis factor α and its soluble receptors by peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(10):1223-9.
22. Söderlin M, Petersson I, Bergman S, Svensson B. Smoking at onset of rheumatoid arthritis (RA) and its effect on disease activity and functional status: experiences from BARFOT, a long-term observational study on early RA. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(4):249-55.

23. Möttönen T, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Ilonen J, Hannonen P. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with “sawtooth” strategy. *Ann Rheum Dis* 1998;57:533-539.
24. Pasyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(10):3085-92.
25. Linn-Rasker S, van der Helm-van Mil A, van Gaalen F, Kloppenburg M, de Vries R, le Cessie S, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis* 2006;65(3):366-71.
26. Bang S, Lee K, Cho S, Lee H, Lee K, Bae S. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):369-77.
27. Nielen M, van Schaardenburg D, Reesink H, van de Stadt R, van der Horst-Bruinsma I, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004, 50:380-386.
28. Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Ronnelid J, et al. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011;13(1):R13.
29. Finckh A, Dehler S, Costenbader KH, Gabay C. Cigarette smoking and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(8):1066-71.
30. Westhoff G, Rau R, Zink A. Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(6):849-54.
31. Stead L, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD000165.