

Separata 2021

I. ARTRITIS REUMATOIDE Y TABAQUISMO

II. ARTRITIS PSORIÁSICA Y TABAQUISMO

Dr. Carlos Mario Boccia



Módulo I

ARTRITIS REUMATOIDE Y TABAQUISMO

Módulo II

ARTRITIS PSORIÁSICA Y TABAQUISMO

Dr. Carlos Mario Boccia

Neumonólogo (UBA) - Profesor de Medicina (USAL)
Presidente de la Sociedad Argentina de Neumonología (AMA)(2012-
2013/2014-2015/2016-2017)

Sub Director de la Carrera de
Médicos Especialistas en Neumonología
(Facultad de Medicina – Universidad de Buenos Aires)
(2009-2013)

INDICE

Módulo I: Artritis Reumatoide y Tabaquismo

Introducción.....	6
El tabaquismo.....	7
La Artritis Reumatoide.....	8
El Tabaquismo y la Artritis Reumatoide:	
Epidemiología.....	10
Patogenia:.....	13
Distintas formas en que el tabaquismo influye en la A.R:	
Influencia en la aparición de la enfermedad.....	15
Influencia en el aumento de la severidad.....	15
Influencia en el tratamiento.....	16
¿Y si se deja de fumar?.....	18
Conclusión.....	19
Referencias.....	20

Módulo II: Artritis Psoriásica y Tabaquismo

Introducción.....	24
La Artritis Psoriásica.....	24
Epidemiología.....	25
Etiopatogenia.....	25
Diagnóstico.....	27
Clasificación bajo criterios CASPAR.....	28
Tratamiento.....	28
El Tabaquismo y la Artritis Psoriásica.....	29
Influencia del Tabaquismo en la Respuesta a los Tratamientos Biológicos en la Ps y la APs.....	33
Conclusión.....	34
Referencias.....	35

Módulo I

ARTRITIS REUMATOIDE Y TABAQUISMO

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas hemos aprendido que las enfermedades no sólo tienen una etiología y una patogenia.

Hoy sabemos que además, tanto su aparición como su desarrollo posterior (severidad) están condicionados por la existencia de genes que unos humanos tienen y otros no. Pero también hemos aprendido que el ambiente tiene simultáneamente un rol predominante en esta aparición y desarrollo, actuando como desencadenante. Es decir, el ambiente permite que el gen se exprese.

Aquel viejo conflicto acerca de la interpretación del origen de las enfermedades entre la genética vs ambiente, ha sido completamente superado y la lucha entre biólogistas y sociólogos está concluída.

Por esta razón, en muchas enfermedades el concepto de etiología se ha complejizado.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica causada tanto por factores genéticos como ambientales.

En esta separata veremos como un factor ambiental tiene una enorme repercusión en la artritis reumatoide, tanto en su aparición, su severidad y su respuesta al tratamiento.

El tabaquismo.

EL TABAQUISMO

Se llama tabaquismo al consumo de tabaco a través de cigarrillos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽¹⁾ publicó en julio del 2019 que el tabaquismo mata a la mitad de sus consumidores, y que cada año, más de 8 millones de personas fallecen por su causa. Más de 7 millones de estas defunciones se deben al consumo directo y alrededor de 1,2 millones, a consecuencia de la exposición involuntaria al humo del tabaco”.

La Dirección General de Servicios de Salud de los Estados Unidos publicó en 2014 “Las Consecuencias del Tabaquismo en la Salud: 50 años de progreso” ⁽²⁾, un extraordinario informe con una perspectiva histórica sobre la evolución, logros, afectación para la salud y costos en vidas.

En este informe se señala que **el tabaquismo es una causa nueva** (antes no conocida) de enfermedades como la **artritis reumatoide**, la diabetes, cáncer colorrectal, cáncer de hígado y otras. También que **el tabaquismo puede disminuir la eficacia terapéutica de los tratamientos biológicos** y que la exposición al tabaco ajeno aumenta el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular.

El tabaquismo es la principal causa de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), aumenta el riesgo de padecer tuberculosis y de morir por tuberculosis; causa más del 90% de los cánceres de pulmón. Es causa de diabetes tipo 2: aumenta 30-40 veces la posibilidad de padecerla.

El 61% de las muertes de causa pulmonar y el 32% de las muertes por enfermedad coronaria fueron atribuídas al tabaquismo.

Según el informe, fumar cigarrillos es la principal causa de muerte en los EEUU. El tabaquismo ha matado 10 veces más estadounidenses que todas las guerras en que ese país estuvo involucrado desde su conformación como tal.

Tabla 1: Patologías CAUSALMENTE vinculadas al tabaquismo

CÁNCERES	ENFERMEDADES CRÓNICAS
Oro-Faringe/Laringe	ARTRITIS REUMATOIDE
Esófago/Estómago	Enf.Coronaria/EPOC/TB/Asma
Tráquea/Bronquios/ Pulmones	DBT/Vasculopatía periférica
Leucemia Mieloide Aguda	Fractura de cadera
Hígado/Páncreas	Afectación del Sist.Inmune
Riñón/Uretra/Vejiga	ACV/Aneurisma Aórtico
Colorrectal/Cuello Uterino	Ceguera/Degeneración macular

Fuente: USDHHS 2004,2006,2012 ⁽²⁾

LA ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica caracterizada por una sinovitis y la producción de auto-anticuerpos contra varios factores, incluyendo el Factor Reumatoide (FR) y el péptido citrulinado cíclico (PCC ó CCP por su sigla en inglés).

Éste último es más sensible para detectar AR temprana, y tal vez más específica que el FR. La citrulina es un producto normal del aminoácido arginina, pero en la AR se forma un compuesto, el péptido citrulinado, que es capaz de desencadenar la formación de anticuerpos contra sí mismo: los Ac.anti CCP, los cuales pueden ser medidos en sangre periférica. Los Ac. anti CCP y el FR son señalados por el *American College of Rheumatology* y la *European League Against Rheumatism* como criterios diagnósticos ⁽³⁾.

En 2010 estas Asociaciones realizaron una nueva clasificación de la AR, teniendo como objetivo enfocarse en las características más tempranas de la enfermedad en lugar de definirla por sus características más tardías, lo que permitiría un tratamiento más temprano y eficaz y prevenir o minimizar la aparición de secuelas indeseables.

Este cambio de paradigma se basó en el conocimiento de que las intervenciones terapéuticas tempranas mejoran los resultados clínicos y disminuyen el daño articular y la discapacidad; pero esto tornó necesario un diagnóstico más temprano y a su vez evidenció el déficit de ensayos clínicos en etapas tempranas.

Los nuevos criterios reemplazaron los criterios de 1987, con el objetivo de evitar que las personas alcancen el estado de enfermedad crónica y erosiva que fue considerada en los criterios de 1987. La nueva clasificación se desarrolló fundamentalmente para facilitar los ensayos clínicos en pacientes en etapas más tempranas de la enfermedad, y paliar el déficit en investigación clínica mencionado anteriormente. Como se dijo, el FR, los Ac. anti CCP y los reactantes de fase aguda como la VSG y la PCR tienen ahora un papel más relevante en el diagnóstico.

Esta enfermedad que puede afectar a cualquier género y a cualquier edad, lo hace más frecuentemente en las mujeres de 40-60 años. Puede progresar hasta producir una gran discapacidad en las personas, pero los diagnósticos más tempranos y los nuevos tratamientos han logrado cambios espectaculares en su evolución.

Actualmente se plantea, cómo podría evitarse su aparición, o cuando aparece, como disminuir su impacto? Esto último se ha logrado en gran medida con los tratamientos biológicos. No obstante ello algunos obstáculos pueden ensombrecer este mejor pronóstico y disminuir el resultado de un tratamiento tan eficaz.

Uno de los mayores obstáculos es el tabaquismo.

LA ARTRITIS REUMATOIDE Y EL TABAQUISMO

Epidemiología:

Desde hace varias décadas diversos estudios epidemiológicos evidencian la asociación incontrastable entre el tabaquismo y la AR.

Los estudios y la estadística demuestran que la relación entre ambas es muy fuerte, y aunque varía entre las distintas poblaciones estudiadas, el tabaquismo y la AR están indisolublemente unidos.

Uno de los primeros estudios que describió esta asociación, fue realizado en 1987. Se llegó a esta conclusión en forma accidental ya que el objetivo del trabajo era otro ⁽⁴⁾. Este estudio con un final inesperado, desencadenó un enorme interés en profundizar ese hallazgo incidental.

Luego de décadas y de múltiples ensayos se ha avanzado mucho en nuestro conocimiento, pero permanecen sin aclarar puntos complejos de la etiopatogenia, por ejemplo, a quién sí y a quién no, el tabaquismo ayudará a desencadenar una AR, la hará más progresiva, y le disminuirá la eficacia de los tratamientos (ver más adelante el estudio de Padyukov, los estudios de genética, y la afectación de los individuos seropositivos vs seronegativos)

Por ejemplo, está muy claro que el tabaquismo es el principal agente etiológico de la EPOC. Sin embargo, de los fumadores sólo desarrollarán EPOC entre el 20 y el 30 %.

También, que el 90 % de los cánceres de pulmón tienen al tabaquismo como antecedente de la enfermedad. En éste último caso sabemos desde hace años qué genes están involucrados y cómo el fumar tabaco un tiempo prolongado actúa desencadenando su expresión en los portadores de esos genes.

Por ahora no se puede afirmar cuál es el porcentaje de los pacientes con AR que se verán afectados en su enfermedad y tratamiento si fuman, aunque se presume muy alto.

Por ejemplo, Padyukov L et al ⁽⁵⁾ demostraron en 2004 en un estudio caso-control realizado con aproximadamente 2.000 pacientes de la población de Suecia, que el tabaquismo podría causar hasta 1/3 de los casos de

AR seropositivas, multiplicaría por seis la probabilidad de desarrollar la enfermedad y por quince si los individuos están genéticamente predispuestos.

Muchos otros estudios han demostrado esta relación entre el tabaquismo y la AR.

A modo de resumen transcribiré la tabla (modificada) del review de Chang K et al, publicado el año 2014⁽⁶⁾.

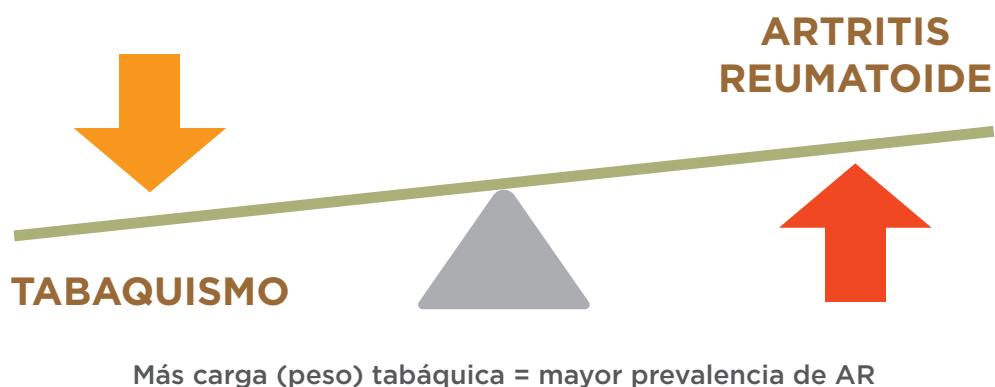


Tabla 2: ESTUDIOS DE TABACISMO Y ARTRITIS REUMATOIDE

RESULTADOS	DISEÑO DEL ESTUDIO	AUTOR - AÑO
AR fuertemente relacionada al Tabaquismo en mujeres	Cohortes	Vessey - 1987
Exposición al humo del tabaco puede desencadenar la producción de FR y contribuye al desarrollo de AR en varones	Cohortes	Heliovaara - 1993
Fumar habitualmente fue identificado como factor de riesgo independiente para desarrollar AR	Caso - control	Uhlig - 1999

Tabla 2: ESTUDIOS DE TABAQUISMO Y ARTRITIS REUMATOIDE

La duración (no así la intensidad) está asociado con un aumento modesto para desarrollar AR en mujeres.	Cohorte	Karlson - 1999
La abstinencia de fumar puede disminuir el riesgo de AR en las mujeres post-menopáusicas.	Cohorte	Criswell - 2002
El riesgo de enfermedad AR FR (+) asociada con la SE de HLA-DR está fuertemente influenciado por la presencia del tabaquismo	Caso - control	Padyukov - 2004
Fumar es 1 factor de riesgo para AR especialmente FR (+) en hombres y con carga tabáquica alta. En mujeres el riesgo es 1.3 mayor que las no fumadoras.	Meta-análisis	Sugiyama - 2010
Tabaquismo activo y exfumadores estuvieron relacionados con el desarrollo de AR, especialmente FR (+). Tanto la duración como la intensidad estuvieron directamente relacionados.	Cohorte	Costenbader - 2006
Fumar se asoció con AR	Meta - análisis	Di Giuseppe - 2014

Fuente: Tomado y modificado de Chang K et al. 2014 ⁽⁶⁾

Patogenia:

Tabla 3: Efecto del tabaquismo sobre el sistema inmune

STRESS OXIDATIVO	→	El fumar aumenta el stress oxidativo en el cuerpo, lo que tiene un rol etiológico en la AR debido al empeoramiento del sistema antioxidante causado por los radicales libres.
APOTOSIS	→	El fumar aumenta los niveles de CD4 y CD95 que hace a las células más vulnerables a la apoptosis conduciendo a altos niveles de restos celulares los cuales no son adecuadamente removidos en las enfermedades autoinmunes.
INFLAMACIÓN	→	<ul style="list-style-type: none"> 1. Fumar causa un estado pro-inflamatorio sistémico. 2. Fumar disminuye la respuesta inmune innata y adaptativa. 3. Fumar empeora las defensas antibacterianas y respuestas inflamatorias. 4. Fumar aumenta la elastasa en pulmón con daño al parénquima. 5. Fumar aumenta la expresión de la matrix metaloproteína la cual está implicada en la patogénesis de la AR. 6. Fumar disminuye la actividad de las células Natural Killer contra las células cancerosas. 7. Fumar aumenta los auto-anticuerpos sobre todo los anti FR. 8. Fumar induce a la PCR. 9. Fumar aumenta los niveles de Th17 que produce IL-17, la cual tiene un rol importante en la patogénesis de la AR.
AUTO-ANTICUERPOS	→	Fumar provoca reacciones inmunes HLA restringidas a autoantígenos modificados por citrulinación. Los fumadores tienen un riesgo alto de desarrollar ac.anticCP que parece estar relacionado con la severidad de la enfermedad de individuos genéticamente susceptibles portadores del gen del epitope compartido HLA-DRB1.
CAMBIOS EPIGENÉTICOS	→	Fumar conduce a la metilación del ADN, la cual tiene un rol crucial en desarrollo y regulación genética de la AR.

MÓDULO I - ARTRITIS REUMATOIDE Y TABAQUISMO

La artritis reumatoide es el resultado de la interacción de factores genéticos y factores ambientales.

Como se lee en la Tabla 3, el tabaquismo interviene de múltiples maneras para producir daño en el organismo y facilitar la aparición y/o el empeoramiento de la AR.

Esta enfermedad autoinmune caracterizada por la inflamación crónica de las articulaciones que conduce a la destrucción articular y discapacidad permanente, tiene en el stress oxidativo uno de sus principales mecanismos de acción. Esto es porque los sistemas anti-oxidantes están deteriorados en la AR debido a la acción de los radicales libres. Los antioxidantes contra los radicales libres podrían tener un papel esencial en la patogenia de la AR⁽⁷⁾.

Además, las citoquinas pro-inflamatorias como la IL-1 y el TNF-alfa también están fuertemente asociados con la patogénesis de la AR y están aumentadas en el tabaquismo⁽⁸⁾.

Todavía quedan muchos puntos oscuros por dilucidar en la patogenia de la AR, y de cómo el tabaquismo la afecta.

Sin embargo ya sabemos lo suficiente para actuar.

DISTINTAS FORMAS EN QUE EL TABAQUISMO INFLUYE EN LA ARTRITIS REUMATOIDE



Influencia en la aparición de la enfermedad:

Tanto factores ambientales como genéticos contribuyen al desarrollo de la AR.

La contribución de la genética a la patogénesis de la AR ha sido considerada mayor al 60%, y la región del HLA que ha mostrado una más fuerte asociación con AR ha sido el gen del epitope compartido (SE) del HLA-DRB1, el cual aporta 2/3 partes del riesgo de AR.

Pero además ha sido demostrada una interacción entre la genética y el ambiente en el desarrollo de la AR: la interacción entre el genotipo (SE) del HLA-D1 y el tabaquismo, que se manifiesta en los AR seropositivos y no se encuentran en los seronegativos (5).

Influencia en la severidad de la enfermedad:

La hiperplasia sinovial es una característica histológica de la AR. El fumar cigarrillos induce a las mismas citoquinas pro-inflamatorias que los fibroblastos de la AR.

Tanto los fumadores como los pacientes con AR tienen altas concentraciones de similares citoquinas inflamatorias, entre éstas al TNF-alfa.

En 2011 Ruiz-Ezquide V et al (9) realizaron un ensayo clínico, entre cuyas conclusiones se destaca que la enfermedad tuvo un inicio más temprano en los fumadores que en los no fumadores, especialmente en los portadores del SE del DRB 04 (también observado en otros estudios). También que la progresión radiológica fue mucho mayor en los fumadores que en los no fumadores. Pero no quedó claro en ese estudio –como ellos lo señalan– si esto se puede atribuir al tabaquismo o al (SE) del DRB 04, un factor pronóstico conocido de daño radiológico.

Sin embargo, en 2015 Saevarsottir S et al (10) publicaron un ensayo clínico randomizado y aleatorizado en el cual a los pacientes no respondedores (a los 3 meses) al metrotexate, se los randomizó y a 130 de ellos se les administró sulfadiazina + hidroxicloroquina, mientras a 128 de ellos se les administró infliximab. Se les realizó una evaluación radiológica al inicio y al año, buscando posibles predictores de progresión radiológica utilizando

una regresión logística multivariable ajustada por posibles confundidores. La conclusión a la que arribaron fue que el tabaquismo es un fuerte predictor independiente para la progresión radiológica en la artritis reumatoide temprana.

De Rooy et al ⁽¹¹⁾ llegan a las mismas conclusiones.

La AR extra-articular está asociada a mayor actividad de la enfermedad y a mayor mortalidad. Incluye a los nódulos reumatoideos, anomalías hematológicas, pleuritis, enfermedad intersticial pulmonar, vasculitis, polineuropatía, pericarditis y síndrome de Sögreen secundario.

El principal predictor de AR extra-articular severa, fue el tabaquismo según Turesson et al ⁽¹²⁾.

Diferentes estudios ^(13, 14 y 15) en distintas poblaciones llegan a iguales conclusiones.

Influencia en el resultado de los tratamientos:

Ya hay abundante evidencia acerca de que el tabaquismo disminuye la respuesta terapéutica tanto del metrotexate como de los tratamientos biológicos.

Los pacientes que fuman tienen una menor respuesta clínica al anti TNF-alfa infliximab ⁽⁸⁾.

Mattey et al ⁽¹⁶⁾ además de llegar a la misma conclusión, lo vinculan a la carga tabáquica.

En análisis multivariado de Abhishek et al ⁽¹⁷⁾ demuestra que los fumadores que reciben un anti-TNF alfa tienen menos posibilidad que los no fumadores, de tener una respuesta moderada según los criterios de la *European League Against Rheumatism* (EULAR).

Entre las citoquinas pro-inflamatorias, la IL-1 y el TNF-alfa están fuertemente asociados con la patogénesis de la AR ⁽⁸⁾.

Por otra parte, los tratamientos con anti TNF-alfa son muy relevantes en el tratamiento de la AR.

En función de esto Glossop JR et al (18) han postulado que los niveles elevados de TNF-alfa podrían ser una razón para explicar la resistencia al tratamiento con anti TNF-alfa.

Metsios GS et al (19) encontraron que los fumadores tienen tasas de metabolismo basal más alto que los no fumadores, y sugieren que el metabolismo de las drogas antirreumáticas pueden ser por esta razón más acelerados, lo que podría ser una de las causas que explique su menor efecto terapéutico.

Basados en que fumar disminuye la potencia de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), Westhoff G et al (20) postularon que podría ser necesaria una dosis más alta de estos fármacos para los pacientes con AR que fuman.

El estudio de Stamp et al (21) demostró que fumar puede disminuir los niveles de metotrexato poliglutamatos.



Fumar podría aumentar la producción de anticuerpos anti-químéricos humanos (HACA) contra infliximab. Tales anticuerpos disminuyen concentraciones séricas de infliximab, reduciendo la respuesta al tratamiento con antagonistas de TNF- α .

Las evidencias surgidas de los estudios EIRA, SWEFOT y BEST señalan la disminución de los resultados al tratamiento con metrotexate entre los 3 y 6 meses de tratamiento en los fumadores activos (22).

Al 2018, sucede lo mismo en los fumadores (disminución de los resultados al tratamiento entre los 3 y 6 meses de iniciado) con los biológicos etanercept, infliximab y adalimumab. Todavía no hay evidencias disponibles sobre certolizumab y golilumab (22).

¿Y si se deja de fumar?

No hay datos concluyentes sobre los beneficios de dejar de fumar en el transcurso de una AR bajo tratamiento, lo que de ningún modo sugiere que no los haya.

En una reciente editorial de Vittecoq O et al (22) se menciona la encuesta realizada en los centros participantes del estudio multicéntrico internacional QUEST-RA que la mayoría de los reumatólogos aconsejan a sus pacientes con AR fumadores dejar de fumar. Basado en esto se llevó a cabo un programa de cesación tabáquica con magros resultados al año (algo mayor al 15%).

La encuesta evidenció 5 debilidades, que deberían ser tenidas en cuenta:

- 1) Inadecuada conciencia de la relación existente entre el tabaquismo y la AR.
- 2) Dificultad de una alternativa para superar el dolor.
- 3) Dificultad de una alternativa al consumo de tabaco, como ejercicio físico.
- 4) Mecanismos inadecuados para tratar la enfermedad.
- 5) Altos niveles de depresión y ansiedad.

Se estarían desarrollando programas destinados a superar estos impedimentos.

CONCLUSIÓN

El objetivo final de esta separata es actuar como un recordatorio para los reumatólogos sobre la influencia del tabaquismo en los tratamientos que prescribirán a sus pacientes con Artritis Reumatoide.

Con las evidencias que se han acumulado en las últimas décadas, es inevitable subrayar una vez más que el tabaquismo tiene una gran influencia -y muy perjudicial- para estos pacientes en particular, independientemente de los estragos en general que causa el fumar cigarrillos en las personas.

Esto implica a su vez, que tanto la prevención como la cesación tabáquica deberían ser indicaciones médicas habituales a los pacientes con AR, dado el peso que tendrá fumar en la evolución, severidad y respuestas terapéuticas en su enfermedad.

Sin embargo, esto no parece estar sucediendo todavía.

El conocimiento de la metodología de la cesación, o su derivación al especialista cuando no se lo tiene, es una práctica recomendable desde todo punto de vista.

Dedicar unos minutos de la consulta a informar a los pacientes y estimularlos a abandonar el tabaquismo, lo que se conoce en cesación tabáquica como “intervención mínima”, es además aconsejable en todos los casos.

REFERENCIAS

- 1 Organización Mundial de la Salud (OMS).
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
- 2 Las Consecuencias del Tabaquismo en la Salud: 50 años de Progreso; Informe de la Dirección General de Servicios de Salud de los EEUU. Atlanta, GA: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud, Oficina de Tabaquismo y Salud. 2014.
- 3 Aletaha D, Neogi T, Silman A et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. 2010.
Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.27584>
- 4 Vessey MP, Villard-Mackintosh L and Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception* 1987; 35(5):457-464
- 5 Padyukov L, Silva C, Stolt P, et al. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2004, 50, 3085-3092.
- 6 Chang K, So Min Yang, Seong Heon Kim, et al. Smoking and Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2014. 15, 22279-22295;doi:10.3390/ijms15122279
- 7 Kalpacioglu B and Senel K. The interrelation of glutathione reductase, catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and glucose-6-phosphate in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2007 (27) 141-145.
- 8 Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, et al. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2006 (45): 1558-1565
- 9 Ruiz-Ezquide V, Gómez-Puerta JA, Cañete JD, et al. Effects of Smoking on Disease Activity and Radiographic Progression in Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2011;38;2536-2539.
- 10 Saevarsdottir S, Rezaei H, Geborek P et al. Current smoking status is a strong predictor of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1509-1514. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204601
- 11 De Rooy DP, van Nies JA, Kapetanovic MC, et al. Smoking as a risk factor for the radiological severity of rheumatoid arthritis: A study on six cohorts. *Ann Rheum Dis* 2014 (73): 1384-1387.
- 12 Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: Incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003 (6) 722-727.

- 13 Kim SK, Park SH, Shin IH, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody, smoking, alcohol consumption, and disease duration as risk factors for extraarticular manifestations in Korean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008 (35) 995-1001.
- 14 Moura MC, Zakszewski PT, Silva MB, et al. Epidemiological profile of patients with extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis from the city of Curitiba, south of Brazil. *Rev Bras Reumatol* 2012 (52) 679-694.
- 15 Nyhäll-Wåhlin BM, Petersson IF, Nilsson JA, et al. BARFOT Study Group. High disease activity disability burden and smoking predict severe extra-articular manifestations in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009 (48) 416-420.
- 16 Mattey DL, Brownfield A, Dawes PT. Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009 (36) 1180-1187.
- 17 Abhishek A, Butt S, Gadsby K, et al. Anti-TNF-alpha agents are less effective for the treatment of rheumatoid arthritis in current smokers. *J Clin Rheumatol* 2010 (16):15-18.
- 18 Glossop JR, Dawes PT, Mattey DL. Association between cigarette smoking and release of tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors by peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006 (45) 1223-1229.
- 19 Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Nevill AM, et al. Smoking significantly increases basal metabolic rate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000 (67) 70-73.0
- 20 Westhoff G, Rau R and 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* 2008;47:849-854
- 21 Stamp K, O'Donnell JL, Chapman PT, et al. Determinants of red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2009 (60): 2248-2256.
- 22 Vittecoq O, Richarda L, Bansea C, et al. The impact of smoking on rheumatoid arthritis outcomes. *Joint Bone Spine* 2018; 85(2): 135-138.

Módulo II

ARTRITIS PSORIÁSICA Y TABAQUISMO

INTRODUCCIÓN

Podría decirse que la introducción al Módulo I, Artritis Reumatoide y Tabaquismo, también es válida para este Módulo II, Artritis Psoriásica y Tabaquismo. Esto es cierto hasta cierto punto, ya que hay diferencias que es necesario señalar.

La Artritis Psoriásica (APs) es un gran desafío para los dermatólogos y los reumatólogos, ya que es una enfermedad sero-negativa que necesariamente exige un abordaje conjunto. La forma de presentación es la psoriasis, una enfermedad dermatológica. Que un porcentaje de esos pacientes desarrollen ulteriormente una artritis, pone en alerta al dermatólogo que deberá hacer ahora un abordaje conjunto con el reumatólogo.

El desafío diagnóstico y el peso de la clínica de esta enfermedad, hace que por ahora la principal fuente de datos sea epidemiológica, para poder señalar los daños que el tabaquismo le agrega.

LA ATRITIS PSORIÁSICA

La artritis psoriásica es una enfermedad articular inflamatoria crónica, de presentación muy heterogénea (puede solaparse con la AR y la espondilitis anquilosante), con compromiso articular periférico y axial, dactilitis, entesitis y psoriasis (compromiso cutáneo y ungueal). Puede tener además manifestaciones extraarticulares como enteritis y uveítis.

La psoriasis precede a la artritis en el 75 % de los casos.

Por este motivo, la interconsulta del dermatólogo es el encuentro clave para la detección precoz de la APs. Un enfermo con psoriasis y dolores articulares (artralgias) debe consultar a un Reumatólogo ⁽¹⁾.

Prácticamente no se puede hablar de APs sin hablar de Ps, enfermedades tan íntima y epidemiológicamente asociadas.

Por este motivo, los datos que volquemos en esta separata fluctuarán entre

una y otra entidad.

Epidemiología:

La incidencia global de la psoriasis es del 2 al 4 % de la población mundial.

En España, su prevalencia se estima en el 0,5% de la población, presentando una incidencia anual de 4-8 casos por 100.000 habitantes/año. Se presenta a cualquier edad ⁽²⁾ con un pico de incidencia entre los 35 y 64 años.

Entre el 6 y el 42 % de las personas que padecen psoriasis, presentarán también artritis ⁽³⁾.

La APs afecta por igual a hombres y mujeres y su incidencia es mayor en adultos entre los 30 y 50 años.

En la Argentina, la incidencia de la artritis psoriásica es de 6.3 / 100.000 personas año y su prevalencia en 74 / 100.000 personas año, estimación publicada en 2011 ⁽⁴⁾. En 2013 se publicó otro estudio argentino ⁽⁵⁾ de pacientes con Ps, en el cual se estableció en un servicio de dermatología, una prevalencia de APs del 17 % en estos pacientes.

En el 75 % de los casos de APs la psoriasis precede a la aparición de síntomas musculoesqueléticos. Sólo el 15 % de los casos tienen una aparición simultánea, y la APs precede a la psoriasis en el resto de los casos.

El tiempo medio desde el diagnóstico de Ps hasta la aparición de APs sería de 17± 11 años.

Etiopatogenia:

Si bien la etiopatogenia de la psoriasis es desconocida al día de hoy, el hecho de que su incidencia es mayor entre los parientes de primer y segundo grado que la incidencia en la población general, apoyó en los inicios firmemente la base genética de la enfermedad ⁽⁶⁾. En la actualidad hemos avanzado lo suficiente como para afirmar que la psoriasis tiene una base genética compleja y multifactorial. Ya se han identificado variantes en los genes que codifican el receptor de la IL 23 (IL23R) y en el gen de la IL12B (p40) que son indicadores de riesgo para desarrollar psoriasis ⁽²⁾.

Un alelo específico de la región HLA-C, HLA-Cw * 0602, es una variante genética observada repetidamente asociada a características fenotípicas de psoriasis. Los pacientes que portan este alelo generalmente tienen un inicio temprano, una mayor incidencia de brotes de enfermedad inducidos por estreptococos, y un curso más grave⁽⁷⁾.

La homocigosidad para HLA-Cw * 0602 predispone a la probabilidad de desarrollar psoriasis tanto como al inicio temprano.

Mujeres portadoras de HLACw * 0602 tienen más probabilidades de experimentar remisión con el embarazo⁽⁷⁾.

En un estudio de la población argentina, los alelos HLA-B38 y Cw6 aumentaron la susceptibilidad a padecer APs⁽¹⁾.

Se ha demostrado que los polimorfismos en los genes codificados en el cromosoma 6p de la región del HLA están asociados con Artritis psoriásica.

Los Antígenos de Clase I (HLA-B13, HLA-B57, HLA-B39, HLA-Cw6, HLACw7) han estado consistentemente asociados con la psoriasis y la artritis psoriásica en estudios poblacionales, siendo la asociación más fuerte con HLA-Cw6. Los antígenos HLA también pueden identificar pacientes con un patrón particular de PsA: HLA-B27 con afectación espinal, B38 y B39 con poliartritis periférica⁽⁷⁾.

Así, la presencia de estos genes y probablemente otros no identificados todavía, ante la presencia de desencadenantes ambientales harán posible la expresión fenotípica de la enfermedad, su inicio más temprano o más tardío, su mejor o peor evolución, así como la respuesta a los tratamientos.

El sistema inmunitario juega un papel relevante, v.gr., la asociación de la genética con la vía de la interleukina 23, interferón tipo 1, interferón gama, TNF-alfa, células dendríticas y células T se encuentran involucradas en el mismo proceso.

Varios estudios han demostrado la participación de éstas y otras interleuquinas en la patogenia de la psoriasis y de la artritis psoriásica. La Interleuquina 12 (IL-12) y la interleuquina 23 (IL-23) son esenciales para la inducción y el mantenimiento de la respuesta Th1/Th17, respectivamente, las cuales son las citoquinas preponderantes en la psoriasis. IL-23 activa las

células T Th17 que producen interleuquina 17 (IL-17), la que a su vez activa las células dendríticas que producen IL-12 estimulando la respuesta Th1.

No obstante, el mapa está lejos todavía de poder integrarse en una vía explicativa totalizadora.

Diagnóstico de la APs:

La APs es una artritis seronegativa para el factor reumatoide (FR).

Ningún autoanticuerpo está validado para su diagnóstico.

Ni las biopsias, ni la búsqueda de biomarcadores ni autoanticuerpos en líquido sinovial o piel, son útiles para el diagnóstico del paciente individual.

Por lo tanto, el diagnóstico de la APs es un verdadero desafío que pavimenta el camino hacia la colaboración entre los distintos especialistas, ya que

debido a su asociación con la psoriasis, y a que ésta precede a la aparición de la artritis psoriásica en la mayoría de los casos, la consulta de dermatología es clave para su detección precoz.

Si la APs se presentó primero, sin afectación cutánea (10%), el antecedente familiar de psoriasis adquiere una gran importancia.

Se han desarrollado numerosas tablas de evaluación para ver cuando en un consultorio de dermatología se debe derivar a reumatología a un paciente con psoriasis, y tablas para ser utilizadas por los mismos pacientes, con el objetivo de alertar a médicos y pacientes con Ps de cuando consultar al reumatólogo y poder realizar un diagnóstico temprano de la APs, que será clínico, por el especialista.

“Se diagnostica demostrando que hay psoriasis, luego que hay Artritis y finalmente confirmando que las características clínicas y radiológicas corresponden a la Artritis Psoriásica. Para un diagnóstico cierto, las lesiones de la piel o de las uñas han de ser confirmadas como psoriásicas por un dermatólogo” ⁽¹⁾.

En cuanto al laboratorio, tanto la Proteína C reactiva (PCR) como la eritrosedimentación, son utilizados (y recomendados) ⁽¹⁾ para evaluar la actividad de la artritis psoriásica. Ninguno de los dos reactantes son útiles

como apoyo diagnóstico.

El diagnóstico de la psoriasis es dermatológico y el de la APs lo debe realizar el reumatólogo; el enfoque necesariamente debe ser multidisciplinario. El seguimiento debe ser entonces también conjunto, entre ambos especialistas.

Clasificación de la APs: ⁽⁸⁾

Se han desarrollado criterios para clasificar y abordar a los pacientes con APs.

Los universalmente aceptados en la actualidad son los criterios CASPAR (CIAStification criteria for Psoriatic ARthritis) que presentan una sensibilidad del 94% y una especificidad del 98% ⁽²⁾.

Fueron desarrollados en 2006, por el (GRAPPA) y entre sus ventajas se encuentra que permite clasificar tanto a pacientes sin Ps como a pacientes con FR+ ⁽⁹⁾.

Inicialmente fueron diseñados para ingresar correctamente pacientes a los ensayos clínicos, aunque también se les da un uso diagnóstico ⁽⁹⁾.

Debe quedar claro que la clasificación es de pacientes que ya tienen un diagnóstico establecido. Los criterios CASPAR tienen una buena sensibilidad y especificidad para detectar APs temprana.

Tratamiento:

Los agentes biológicos, como los anti-TNF-alfa, han sido el pilar del tratamiento en APs, reemplazando a las drogas modificadoras tradicionales. Estas drogas, las cuales incluyen infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab, mejoran las manifestaciones clínicas en un gran porcentaje de los pacientes, y frenan el daño radiológico. Están indicadas en pacientes con APs crónica y agresiva, que no responde al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o Metotrexato.

“Muchos tratamientos utilizados en psoriasis también se utilizan en artritis psoriásica, por lo tanto las recomendaciones terapéuticas para la psoriasis deben realizarse teniendo en cuenta el tipo y la gravedad de la artritis psoriásica, y viceversa” ⁽¹⁰⁾.

EL TABAQUISMO Y LA ATRITIS PSORIÁSICA / PSORIASIS

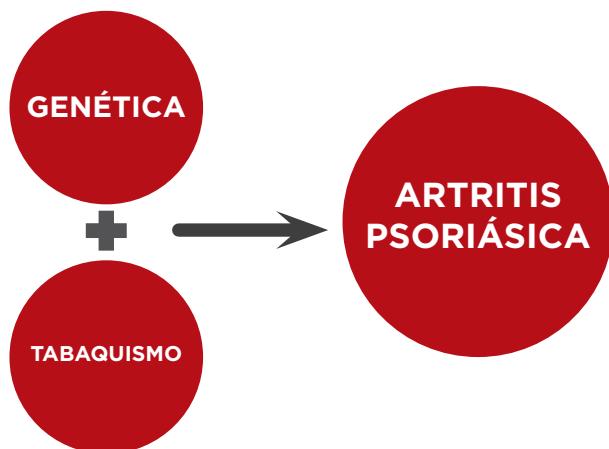
El tabaquismo es la más prevenible de las causas de mortalidad en el mundo.

Produce cáncer de pulmón, de vejiga, de laringe y faringe, esófago, estómago, hígado, páncreas, riñón, uretra, vejiga, colon y recto, cuello uterino, leucemia mieloide aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infarto agudo de miocardio, accidente cerebro vascular, multiplica por 30 la posibilidad de tener diabetes tipo II, aumenta la posibilidad de tener artritis reumatoide, aumenta la severidad durante su evolución y disminuye la eficacia de los tratamientos para la AR.

Como si esto fuera poco, también aumenta la posibilidad de tener psoriasis y que ésta sea más severa en su evolución; además aumenta la probabilidad de desencadenar en la psoriasis una artritis psoriásica.

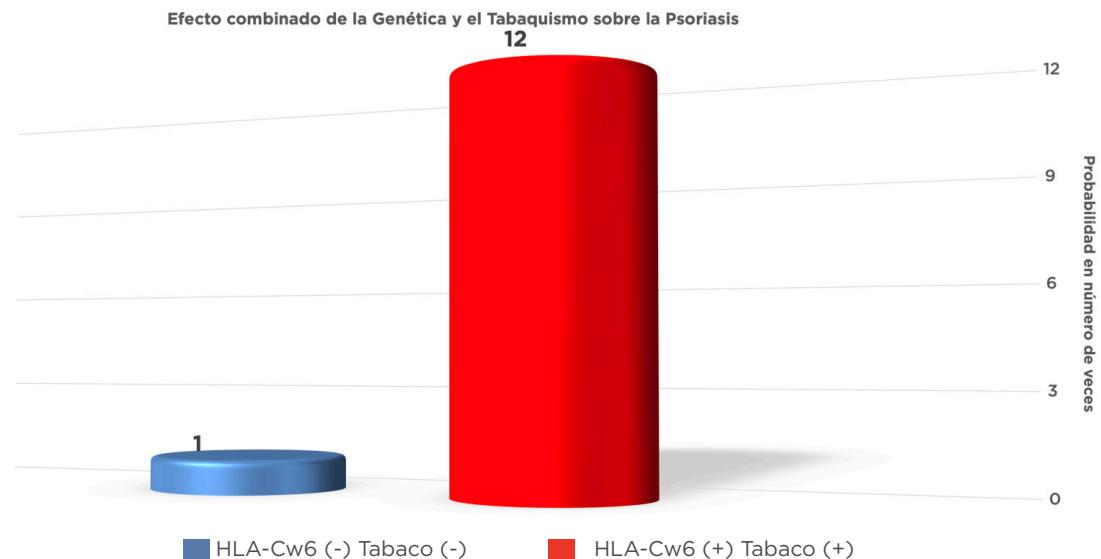
Aunque en forma incompleta, sabemos que el stress oxidativo y la producción exagerada de radicales libres es uno de los mecanismos fisiopatológicos que pueden explicar la asociación entre el tabaquismo y la psoriasis, la artritis psoriásica y/o la artritis reumatoide. También la activación de señales inmunológicas y fenómenos vasculares ⁽¹¹⁾.

La nicotina induce un aumento de la secreción de varias citocinas como la interleucina (IL) -12, el factor de necrosis tumoral (TNF), la IL-2 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, que desempeñan un papel crucial en la patogenia de la psoriasis ⁽¹²⁾.



Teniendo en cuenta que el HLA-Cw6 está vinculado a la susceptibilidad de padecer psoriasis (como ya mencionamos respecto de la población argentina y otros estudios poblacionales), un estudio caso-control realizado en la población china ⁽¹³⁾ mostró que el riesgo de psoriasis de las personas fumadoras portados de este haplotipo fue 11 (once) veces mayor respecto de las no fumadoras sin portar ese haplotipo.

Es decir, la genética y el factor de riesgo ambiental “tabaquismo”, combinados, aumentan 11 veces la posibilidad de padecer esa enfermedad. (ver diagrama 1).



El aumento de riesgo es aproximadamente 11 veces en fumadores con HLA-Cw6 en comparación con los no fumadores sin HLA-Cw6”

Diagrama confeccionado con los datos extraídos del paper de Jin Y et al (13).

Por otro lado el riesgo de psoriasis se relacionó con el tabaquismo en una asociación positiva gradual entre el riesgo de psoriasis y la intensidad o duración del tabaquismo. Es decir, el tabaquismo fue un sustancial factor de riesgo para el desarrollo de psoriasis ⁽¹³⁾.

Al mismo resultado llega otro estudio realizado en Italia en 818 pacientes, en los cuales se demuestra que fumar está asociado con la gravedad clínica de la psoriasis y destaca la importancia de la cesación tabáquica en estos pacientes. Los autores tomaron en cuenta posibles factores de confusión como edad, sexo, IMC, historia clínica de psoriasis, duración de la enfermedad, consumo de alcohol y stress psicológico; ellos lo consideran el 1er. estudio

epidemiológico que indica que fumar está asociado a la severidad clínica de la psoriasis (14).

Fumar está asociado a un riesgo aumentado de desarrollar psoriasis (Armstrong)

Las evidencias sugieren que la etiopatogenia de la psoriasis está asociada con múltiples factores, entre los cuales el tabaquismo juega un rol fundamental, tanto como factores genéticos como HLA-Cw6-B57, obesidad, diversas citocinas y el TNF alfa, tienen un rol en la epigenética de la enfermedad. Es decir, los efectos epigenéticos del tabaquismo en los genes implicados en la psoriasis también contribuyen al desarrollo de la psoriasis (13).

En un reciente estudio que analizó una gran cohorte de la población del Reino Unido, Uyen-Sa DT et al (15), mostró que el riesgo asociado de fumar y desarrollar APs, es 27 % mayor que el riesgo de la población general * (15). (ver Diagrama 2)

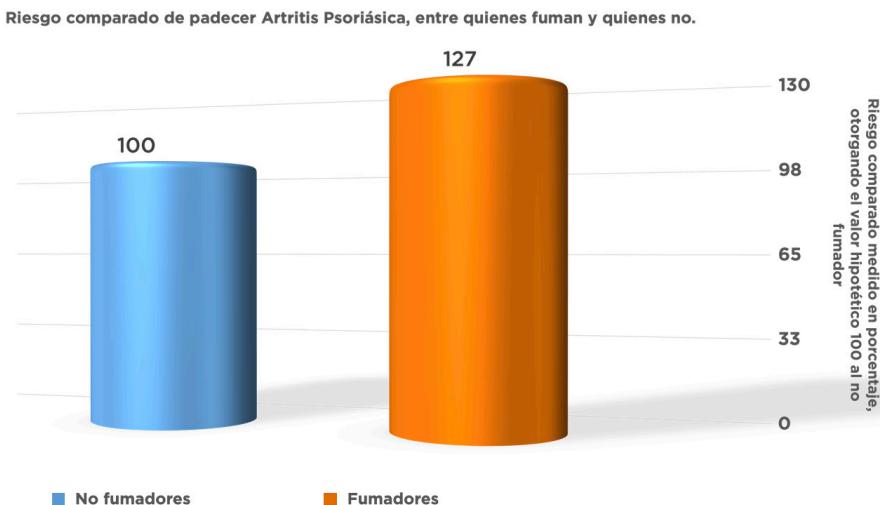


Tabla confeccionada con los datos de Uyen-Sa N (15). Los fumadores tienen un 27 % más de probabilidades de desarrollar APs que los no fumadores, según ese estudio realizado entre la población general.

*Sin embargo en ese mismo estudio, se observó que analizando sólo a los pacientes con psoriasis, el tabaquismo estuvo asociado a un 10% menor de riesgo de desarrollar APs, fenómeno al que los autores llamaron “la paradoja del tabaquismo y el desarrollo de APs entre pacientes con psoriasis”. Esta paradoja podría tener una explicación metodológica, por lo que los autores señalan que su estudio muestra que el diseño tradicional y los métodos analíticos utilizados podrían haber dado lugar a esta paradoja, subrayando la necesidad de nuevos diseños (15).

Pocos años antes (2012) el mismo efecto fue observado por Li W et al (16), señalando también la importancia de los problemas metodológicos y la dificultad de seleccionar correctamente al grupo control, como para llegar a conclusiones incontrovertibles.

En el review sistemático y meta-análisis de Armstrong AW et al, (...) los estudios de incidencia demostraron una asociación entre fumar e incidencia de psoriasis, entre la intensidad y duración del tabaquismo y la incidencia de psoriasis. Sus hallazgos sugieren que fumar es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la psoriasis, y que los pacientes con psoriasis fuman más que los pacientes sin psoriasis⁽¹⁷⁾.

La web para pacientes *Everyday Health*⁽¹⁸⁾, en su sección dedicada a los pacientes con psoriasis, recomienda la cesación tabáquica y les ofrece ayuda para iniciarla, dada las amplias evidencias de mejoría en todos los sentidos.

El aumento de la incidencia de la psoriasis en los fumadores ha sido demostrada tanto en estudios caso-control como en estudios de cohortes⁽¹⁹⁾

La artritis psoriásica afecta a aproximadamente el 10% de los pacientes con psoriasis con una mayor prevalencia observada en pacientes con enfermedad de la piel más extensa. Si bien no está claro qué pacientes con psoriasis desarrollarán APs, varios estudios han identificado posibles factores de riesgo de APs entre los pacientes con psoriasis.

Los datos obtenidos de estos estudios sobre el rol del tabaquismo en la artritis psoriásica, son menos consistentes que en la psoriasis.

Un estudio demostró que el tabaquismo acelera el inicio de la artritis en la psoriasis, mientras que en pacientes no fumadores este inicio está demorado en relación a los fumadores⁽¹⁹⁾.

Tey et al no pudieron demostrar que el tabaquismo y el consumo de alcohol estuvieran asociados a desarrollar PAs en los pacientes con Ps⁽²⁰⁾.

Eder L et al encontraron que el tabaquismo puede estar inversamente asociado con la artritis psoriásica en los pacientes con psoriasis, pero esta asociación no está presente entre individuos positivos para HLA-C * 06 (gen de susceptibilidad a la psoriasis)⁽²¹⁾. Esto lo hemos señalado cuando hicimos

referencia a la “paradoja del tabaquismo” y los diseños metodológicos como probable causa.

En otro estudio publicado 1 año más tarde ⁽¹⁶⁾, muy amplio de 14 años de seguimiento, se encontró que fumar, para las mujeres de los EEUU, está asociado a un riesgo de artritis psoriásica; en ese mismo estudio también se asoció que a mayor carga tabáquica existe mayor incidencia y severidad de APs. Y aquí sí se encontró mayor riesgo de artritis psoriásica en las pacientes fumadoras con psoriasis.

Odgie A y Gelfand JM ⁽²²⁾ han hecho un análisis crítico al diseño de los estudios de factores de riesgo de enfermedades poco prevalentes, y han señalado que “...existen muchos desafíos en el estudio de la epidemiología de la PsA. Los estudios de factores de riesgo a menudo tienen de un poder insuficiente para detectar una diferencia dada la relativamente baja prevalencia e incidencia de la enfermedad en la población general. Dada la cronicidad y el inicio a menudo insidioso de la APs, a menudo no es posible determinar cuándo comenzó realmente la enfermedad, particularmente a partir de datos recopilados retrospectivamente. Además, los pacientes con psoriasis y APs no diagnosticada pueden clasificarse erróneamente como psoriasis sin APs. Todos estos factores pueden conducir a la imprecisión en la estimación del efecto de un factor de riesgo en el desarrollo de APs.”

Los estudios que examinan la relación entre fumar y PsA han reportado resultados contradictorios.

INFLUENCIA DEL TABAQUISMO EN LA RESPUESTA A LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN Ps y APs

En la Psoriasis:

En el estudio de Di Lernia V et al ⁽²³⁾, los pacientes que recibieron etanercept, infliximab, adalimumab y luego de 2 años fueron definidos como no respondedores, fumaban casi todos.

En la Artritis Psoriásica:

El estudio de Hojgaard P et al (24) sobre 1388 pacientes con APs, mostró peor respuesta a los anti-TNF alfa en comparación con los no fumadores. Esto fue más pronunciado en hombres y en pacientes tratados con infliximab o etanercept.

CONCLUSIÓN

La psoriasis y la artritis psoriásica son enfermedades que se ven muy afectadas por el tabaquismo, tanto en su inicio, en la progresión de la psoriasis a artritis psoriásica, como en su severidad y por último, en su respuesta a los tratamientos biológicos.

Sin embargo, la fuerte evidencia que arrojan los estudios poblacionales en AR y Psoriasis y su asociación con el tabaquismo, no tiene el mismo correlato en lo que a artritis psoriásica se refiere, ya que los estudios realizados en APs para demostrar esta asociación, resultan contradictorios. El llamado “efecto paradojal” podría corresponder a una vía inmunológica desconocida tanto como a un diseño defectuoso.

Aunque fuese lo primero, algo dudoso, sería sólo un aspecto de todos los que hemos discutido.

En la era de la Medicina Basada en la Evidencia, mientras esperamos los resultados de nuevos estudios que expliquen estos fenómenos, no perdamos de vista los efectos deletéreos del tabaquismo en todos las esferas, ampliamente documentados en las últimas décadas. Y si persisten dudas sobre la influencia sobre la progresión de psoriasis a APs, hasta que no se aclaren, es prudente afirmar sobre esta acción muy particular y específica: “culpable hasta que se demuestre lo contrario”.

Por lo tanto, la idea central sigue siendo alertar a reumatólogos y dermatólogos sobre lo que sí sabemos sin dudas, y es que sus pacientes vivirán mejor y evolucionarán mejor si no fuman. Deben realizar intervención mínima en cesación tabáquica y/o derivarlos a los especialistas en cesación.

Se aconseja indicar a estos pacientes enfrentar la abstinencia con tratamiento

farmacológico.

Los beneficios son para el paciente en primer lugar, y luego también para el médico, que tendrá la satisfacción de observar la mejor calidad de vida que ellos tendrán.

REFERENCIAS

- 1** Soriano ER, Citera G, Acosta Felquer ML, et al. Guías Argentinas de práctica clínica, diagnóstico, evaluación y tratamiento en pacientes con Artritis Psoriásica. *Rev Argent Reumatol*. 2019;30(Suplemento):1-89
- 2** Turrión Nieves A, Martín Holguerab R, Movasat Hadjkanc A et al. Arthritis psoriásica. *Medicine*. 2017;12(26):1508-19
- 3** Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii14---7.
- 4** Soriano ER, Rosa J, Velozo E, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: A 6-year health management organization-based study. *Rheumatology*. 2011;50(4):729-34.
- 5** Maldonado Ficco H, Citera G, Maldonado Cocco JA. Prevalence of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria. *Clin Rheumatol* 2014;33(2):243-6. doi: 10.1007/s10067-013-2412-2
- 6** Jaramillo Gallego JF, Lo Giudice LF, Marín Zúcaro NM, et al. Psoriasis y Artritis Psoriásica. *Autoinmunidad*. 2019; 4(12):73-84
- 7** Duffin KC, Chandran V, Gladman DD, et al. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: update and future direction. *J Rheumatol* 2008;35:1449-53.
- 8** Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-73.
- 9** Torre Alonso JC. Utilidad y aplicación en la práctica clínica de los criterios CASPAR. *Reumatol Clin*. 2010;6 Suppl 1:18-21.
- 10** Cañete JD, Daudén E, Queiro R, et al. Elaboración mediante el método Delphi de recomendaciones para el manejo coordinado (reumatólogo/dermatólogo) de la artritis Psoriásica. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(3):216-232
- 11** de Higes Martínez EB y Ramos Pinedo A. Efectos del tabaco sobre la psoriasis y la artritis psoriásica. SEPAR. *Prevención del Tabaquismo*. 2017, 19 (2):93-97
- 12** Yanagita M, Kobayashi R, Kojima Y, et al. Nicotine modulates the immunological function of dendritic cells through peroxisome proliferator-activated receptor-gamma upregulation. *Cell Immunol* 2012;274(1-2):26-33.

MÓDULO II - ARTRITIS PSORIÁSICA Y TABAQUISMO

- 13 Jin Y, Yang S, Zhang F, et al. Combined effects of HLA-Cw6 and cigarette smoking in psoriasis vulgaris: a hospital-based case-control study in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(2):132-137.
- 14 Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, et al. Relationship Between Smoking and the Clinical Severity of Psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005;141:1580-1584
- 15 Uyen-Sa Nguyen, Yuqing Zhang, Na Lu,et al. The Smoking Paradox in the Development of Psoriatic Arthritis among Psoriasis Patients – A Population-Based Study. *Ann Rheum Dis.* 2018 January ; 77(1): 119-123. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211625.
- 16 Li W, Han J, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):804-808.
- 17 Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS and Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *BJD* 2014. (170):304-314
- 18 Everyday Health. Is Your Smoking Making Your Psoriasis Worse? Disponible en: <https://www.everydayhealth.com/psoriasis/living-with/smoking-makes-psoriasis-worse/>
- 19 Naldi L. Psoriasis and smoking: links and risks. *Psoriasis (Auckl).* 2016;6:65-71. doi:10.2147/PTT.S85189
- 20 Tey HL, Ee HL, Tan AS, et al. Risk factors associated with having psoriatic arthritis in patients with cutaneous psoriasis. *J Dermatol.* 2010;37(5):426-430.
- 21 Eder L, Law T, Chandran V et al. Association Between Environmental Factors and Onset of Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis. *Arthritis Care & Research.* 2011. x63(8): 1091-1097.
- 22 Oggie A and Gelfand JM. Clinical risk factors for the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: A review of available evidence. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 (10): 1-12. doi:10.1007/s11926-015-0540-1
- 23 Di Lernia V, Ricci C, Lallas A, Ficarelli E. Clinical predictors of nonresponse to any tumor necrosis factor (TNF) blockers: a retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2014;25(1):73-74.
- 24 Hojgaard P, Glintborg B, Hetland ML, et al. Association between tobacco smoking and response to tumour necrosis factor α inhibitor treatment in psoriatic arthritis: results from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(12):2130-2136.

Los conceptos que se expresan en esta publicación son
exclusiva responsabilidad de su autor y
no involucran necesariamente el pensamiento del editor.

SEPARATA MONTPELLIER
Publicada por Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C.A. Bs. As.
Director: Dr. Leonardo Rizzo



TRADICION Y FUTURO EN LA TERAPEUTICA ARGENTINA

www.montpellier.com.ar