



Editorial

Artritis reumatoide y tabaco

Rheumatoid Arthritis and Tobacco



El consumo de tabaco es una epidemia responsable de enfermedades pulmonares, cardiovasculares y cáncer, pero también se asocia a alteraciones en el sistema inmune. El humo del cigarrillo representa una mezcla de más de 4.000 sustancias tóxicas como nicotina, carcinógenos, compuestos orgánicos, sustancias gaseosas y radicales libres. Estas sustancias afectan tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa, y desempeñan un doble papel, ya sea exacerbando las respuestas inmunes patógenas o atenuando la inmunidad defensiva, aumentando la carga de estrés oxidativo, inflamación, formación de autoanticuerpos y cambios epigenéticos¹. Hay evidencias basadas en estudios epidemiológicos que relacionan al tabaco con la aparición de algunas enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso, la esclerosis múltiple, la cirrosis biliar primaria y la enfermedad de Graves-Basedow entre otras².

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune que, además de afectar a las articulaciones, produce manifestaciones sistémicas asociadas a peor pronóstico, como la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)³. El antecedente de tabaquismo es mayor en la AR con EPID en comparación con los pacientes con AR sin EPID (25 vs. 5 paquetes/año), respectivamente⁴.

La AR afecta a un 0,5-1% de la población, y constituye una de las enfermedades en las que mayor evidencia existe de cómo la interacción de agentes externos conocidos, en personas con una predisposición genética van a desencadenar un proceso de autoinmunidad. En el suero de estos pacientes pueden aparecer autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antipeptidos citrulinados (ACPA). La presencia de estos autoanticuerpos, especialmente ACPA, se asocia con AR más grave y persistente, así como con enfermedad extraarticular. También se han identificado otros autoanticuerpos contra proteínas carbamyladas y anticuerpos contra las peptidil arginina deaminasas (anti-PAD)⁵.

El mayor determinante genético para el desarrollo de la AR es la presencia de alteraciones en los genes HLA-DRB1, la secuencia específica de aminoácidos en las posiciones 70-74 de las cadenas HLA-DRβ1 se denomina epítipo compartido (ER) y se asocia a la presencia de AR y a los niveles de ACPA, pero no a los niveles de FR. Además, el riesgo de desarrollar AR es hasta 10 veces superior entre familiares de primer grado. Esta susceptibilidad genética contribuiría entre un 50-60% al desarrollo de AR⁵.

Desde la primera descripción en 1987⁶ de la asociación entre el tabaco y la AR se han publicado varios estudios tanto retrospectivos

como prospectivos que han demostrado que el tabaco es el principal factor de riesgo ambiental y evitable asociado al desarrollo y gravedad de la AR en individuos genéticamente predispuestos. Esta interacción gen-ambiente probablemente se deba a la citrulinación de proteínas pulmonares estimulada por el tabaco. Además, el tabaco altera la flora periodontal, favoreciendo el crecimiento de bacterias como *Propionibacterium gingivalis* que sintetiza una enzima PAD capaz de inducir la citrulinización de proteínas a nivel gingival y ser otra fuente de antígeno⁷.

En una amplia cohorte⁸ los pacientes con una copia del ER el riesgo relativo para desarrollar AR era de 2,4 (IC 95%: 1,4-4,2) y de 4,2 (IC 95%: 2,1-8,3) cuando había 2 copias del ER. En fumadores este riesgo aumentaba a 5,5 (IC 95%: 3-10) con una copia de ER y a un 15,7 (IC 95%: 7,2-34,2) cuando existían 2 copias del ER. Sin embargo, esta relación no se ha encontrado en los casos de AR seronegativa. Estudios posteriores han confirmado estos mismos hallazgos⁹.

Los anticuerpos relacionados con la AR (ACPA, FR, anti-PAD y anti-carbamylados), están elevados en la circulación desde 3-5 años antes de la aparición de la inflamación articular¹⁰. Este hallazgo sugiere que el desarrollo de esta autoinmunidad tiene un origen extraarticular. Se han estudiado los niveles de las proteínas citrulinadas en muestras de lavado broncoalveolar (BAL). Sus niveles eran significativamente superiores en fumadores con alteraciones en el pulmón con respecto a los fumadores sin alteraciones pulmonares. En ningún no fumador se encontraron estas proteínas en el BAL¹¹.

El tabaco también puede influir en el desarrollo y la respuesta terapéutica de la AR¹². Modifica la producción de citoquinas y la función efectora de las células inmunes innatas, las células dendríticas, los macrófagos y las células NK. La inducción de una respuesta inflamatoria sistémica se evidencia por niveles más altos de citoquinas como el TNF-α, IL-1 e IL-6 consideradas particularmente importantes en la patogénesis de la AR. Este desbalance en la producción de alguna citoquina como la IL-6 y TNF-α parece estar relacionada con la peor respuesta al tratamiento entre los pacientes con AR que son fumadores¹³.

La relación entre el tabaco y la AR depende de la intensidad medida como índice paquetes/año (IPA), y sobre todo de la duración del consumo. Algunos estudios observan una relación dosis/respuesta, sin embargo, otros han encontrado que la duración del tabaquismo está asociada con un mayor riesgo de AR, de tal manera que entre los que han fumado más de 20 años, el riesgo de desarrollar AR es el mismo entre los que fuman 6-9 paquetes/año que entre los que fuman > 20 paquetes/año. Por otra parte,

los efectos del tabaco como factor de riesgo persisten, incluso hasta 20 años después del cese de la exposición^{7,9}. El consumo pasivo en niños parece influir también en el desarrollo posterior de AR, sobre todo en familiares de primer grado¹⁴. Se ha relacionado claramente el consumo de tabaco con la AR, pero no lo ha hecho el consumo de chicles de nicotina¹⁵. Todo ello tiene indudable importancia a efectos de los programas de prevención y deshabituación.

La AR supone una importante carga económica por sus tratamientos, afecta a la calidad de vida y disminuye la supervivencia. En un subgrupo genéticamente predispuesto el tabaco es el principal agente responsable tanto de su desarrollo como de su peor evolución. Las medidas preventivas son fundamentales. Además de en la población general, la principal diana serían los familiares de primer grado genéticamente predispuestos. Estudios en estos familiares de primer grado, demuestran que las campañas y programas de deshabituación a través de aplicaciones informáticas, consiguen frenar el hábito de fumar y disminuir la incidencia de AR¹⁶.

Bibliografía

1. Qiu F, Liang CL, Liu H, Zeng YQ, Hou S, Huang S, et al. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget*. 2017;8:268–84, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.13613>.
2. Bengtsson AA, Rylander L, Hagmar L, Nived O, Sturfelt G. Risk factors for developing systemic lupus erythematosus: A case-control study in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:563–71.
3. Jiménez-Ruiz CA, Zabert G, Buljubasich D, de Granda-Oriva JI, Buendía I, Luhnig S, et al. Questions and Answers on Smoking in Patients With Diffuse ILD Use of PICO Methodology. *Arch Bronconeumol (english edition)*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2019.09.022>.
4. Restrepo JF, del Rincón I, Battafarano DF, Haas RW, Doria M, Escalante A. Clinical and laboratory factors associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1529–36.
5. Karami J, Aslani S, Jamshidi A, Garshasbi M, Mahmoudi M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene*. 2019;702:8–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2019.03.033>.
6. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception*. 1987;35:457–64.
7. Ishikawa Y, Terao CH. The Impact of Cigarette Smoking on Risk of Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Cells*. 2020;9:475, <http://dx.doi.org/10.3390/cells9020475>.
8. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3085–92.
9. Ruiz-Esquide V, Sanmartí R. Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2012;8:342–50.
10. Demoruelle MK, Solomon JJ, Fischer A, Deane KD. The lung may play a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2014;9:295–309.
11. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006;54:38–46.
12. De Lima CAD, Rushansky E, Adelino JE, de Oliveira Souza AP, d'Emery Alves Santos P, de Araújo Mariano MHQ, et al. Are key cytokines genetic and serum levels variations related to rheumatoid arthritis clinical severity? *Gene*. 2020;722, 144098.
13. Conigliaro P, Triggianese P, de Martino E, Fonti GL, Chimenti MS, Sunzini F, et al. Challenges in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Rev*. 2019;18:706–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.007>.
14. Seror R, Henry J, Gusto G, Aubin HJ, Boutron-Ruault MC, Mariette X. Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:1154–62, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/key219>.
15. Jiang X, Alfredsson L, Klareskog L, Bengtsson C. Smokeless tobacco (moist snuff) use and the risk of developing rheumatoid arthritis: Results from a case-control study. *Arthritis Care Res*. 2014;66:1582–6.
16. Wattiaux A, Bettendorf B, Block L, Gilmore-Bykovskiy A, Ramly E, Piper ME, et al. Patient Perspectives on Smoking Cessation and Interventions in Rheumatology Clinics *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72:369–77, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23858>.

José Antonio Rodríguez Portal^{a,c,*},

Cecilia López Ramírez^{a,c} y Clara Aguilera Cros^b

^a Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josearportal@gmail.com (J.A. Rodríguez Portal).