

Hábito tabáquico y su posible relación con actividad clínico humoral en pacientes con artritis reumatoide

Smoking habit and its possible relationship with clinical and humoral activity in patients with rheumatoid arthritis

Dianayis Hortelias Sánchez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5199-7213>

Dinorah Marisabel Prada Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-7499-4146>

Yusimí Reyes Pineda¹ <https://orcid.org/0000-0003-4641-5079>

Jorge Alexis Gómez Morejón¹ <https://orcid.org/0000-0002-4234-9396>

Silvia María Pozo Abreu² <https://orcid.org/0000-0001-7125-3572>

¹Centro de referencia para las enfermedades reumáticas. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

²Hospital Docente Clínico Quirúrgico Diez de Octubre. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: dianahortelias91@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Los pacientes fumadores no solo tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, sino que lo hacen de una manera diferente observándose debut más temprano, peor respuesta al tratamiento, una mayor destrucción articular y altos títulos de autoanticuerpos con respecto a los no fumadores.

Objetivos: Identificar la relación entre el hábito tabáquico y la artritis reumatoide, así como con la actividad clínica y la presencia de los anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados.

Métodos: Estudio descriptivo de corte transversal que incluyó 100 pacientes con artritis reumatoide activa divididos en dos grupos: fumadores y no fumadores, atendidos en el Centro de referencia de enfermedades reumáticas de enero de 2023 a enero de 2024. Se

determinó el grado de actividad de la enfermedad mediante DAS 28 así como los niveles de anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados.

Resultados: El sexo femenino representó el 80.0 % y la edad media fue de 49 años. El 21.0 % de los pacientes expresó actividad clínica severa, el 61.0 % moderada y ligera un 18.0%. El mayor porcentaje de pacientes con actividad severa eran fumadores (36.0 %) mientras que la actividad ligera predominó en los no fumadores (28.0 %). El 78.0 % presentó anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados positivos correspondiéndose los mayores títulos con los pacientes fumadores.

Conclusiones: Predominaron los pacientes del sexo femenino, con una edad media de 49 años. En los pacientes fumadores predominó la actividad clínica moderada y severa. Se encontró asociación entre el valor de los péptidos y el hábito tabáquico. La media global de eritrosedimentación fue significativamente mayor en fumadores en relación a los no fumadores.

Palabras clave: artritis reumatoide; hábito tabáquico; anti-péptidos cíclicos citrulinados

ABSTRACT

Introduction: Smoking patients not only have a higher risk of developing the disease but also do so in a different manner, with earlier onset, worse response to treatment, greater joint destruction, and higher levels of autoantibodies compared to non-smokers.

Objectives: To identify the relationship between smoking and rheumatoid arthritis, as well as clinical activity and the presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

Methods: A descriptive cross-sectional study included 100 patients with active rheumatoid arthritis divided into two groups: smokers and non-smokers, treated at the Reference Center for Rheumatic Diseases from January 2023 to January 2024. Disease activity was assessed using DAS 28, and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies levels were determined.

Results: Females represented 80.0 %, with a mean age of 49 years. 21.0 % of patients had severe clinical activity, 61.0 % moderate, and 18.0% mild. The highest percentage of patients with severe activity were smokers (36.0 %), while mild activity predominated in non-smokers (28.0 %). 78.0 % tested positive for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, with higher titers corresponding to smokers.

Conclusions: Female patients with a mean age of 49 years predominated. Smokers showed higher rates of moderate and severe clinical activity. An association was found between peptide levels and smoking. The global mean erythrocyte sedimentation rate was significantly higher in smokers compared to non-smokers.

Keywords: rheumatoid arthritis; smoking habit; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies

Recibido: 14/04/2025

Aprobado: 18/06/2025

Introducción

En la década de 1920 se publicaron estudios médicos alemanes que advertían de los peligros del tabaco sobre la salud, pero fueron en gran medida olvidados e ignorados. Es a mediados de los cincuenta cuando se empiezan a publicar trabajos epidemiológicos muy completos que vinculan el consumo de cigarrillos con el cáncer de pulmón.

El consumo del tabaco es causa directa y conocida de por lo menos 25 enfermedades, entre las que destacan: infarto, cáncer de boca, esófago, laringe, pulmón, entre otras. La respuesta inmune tanto celular como humorar también se ve comprometida en los pacientes fumadores describiéndose efectos pro-inflamatorios e inmunosupresores a través de mecanismos diversos.^{(1),(2)}

Por un lado, incrementa la respuesta inflamatoria, observándose en fumadores un aumento del fibrinógeno sérico, de la actividad de células B autorreactivas y un aumento de los reactantes de fase aguda y citoquinas pro-inflamatorias como el TNF-alfa, IL6 y polimorfonucleares circulantes. Por otra parte, también se conocen efectos inmunosupresores como una reducción de inmunoglobulinas circulantes, e inhibición de citoquinas como IL-1B, IL-2 y gamma-interferón o de la liberación de IL-8 por células endoteliales. También tendría efectos sobre las células dendríticas y la capacidad de presentación de antígenos y una inhibición de la función macrofágica frente a microorganismos intracelulares.⁽²⁾

En la aparición de enfermedades reumáticas, entre ellas la artritis reumatoide (AR), se describe un componente genético, pero existen factores ambientales que favorecen su aparición.⁽³⁾ El tabaco se relaciona con el debut precoz de la enfermedad, peor respuesta a tratamiento, mayor destrucción articular, positividad y altos títulos de anticuerpos como factor reumatoide (FR) y anti-péptidos cíclicos citrulinados (anti CCP).^{(3),(4)}

El objetivo del presente trabajo fue identificar la relación entre el hábito tabáquico y la actividad clínica y humoral en pacientes con AR atendidos en el Centro de Reumatología en el período de enero de 2016 a enero del 2017.

Método

Se realizó un estudio descriptivo y transversal, en pacientes con AR que acudieron al Centro Nacional de Reumatología ubicado en el Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre de La Habana, en el período comprendido entre enero de 2023-enero de 2024.

La población la formaron todos los pacientes con diagnóstico de AR que acudieron al centro en el tiempo indicado.

Criterios de inclusión

- 1- Pacientes que expresaron su consentimiento para participar en el estudio.
- 2- Pacientes con diagnóstico de AR según los criterios del 1987 de la Asociación Americana de Reumatismos (ARA, por sus siglas en inglés).
- 3-Pacientes con AR y tiempo de evolución de 5 años.

Criterios de exclusión

- 1-Pacientes con disfunción psicológica, intelectual o sensorial que pueda impedir la comprensión y cumplimiento de los requerimientos del estudio.
- 2-Pacientes que no mostraron su consentimiento informado para la participación en el estudio.

La muestra a formaron 100 pacientes que se dividieron en dos grupos: fumadores y no fumadores.

Las principales variables a utilizadas en el estudio se agruparon en: demográficas, de actividad clínica, propias de la enfermedad y relacionadas con la exposición tóxica al humo del tabaco.

Todos los pacientes incluidos expresaron su consentimiento para participar en el estudio. Se mantuvo el anonimato de los pacientes.

Resultados

La edad media de los pacientes fue de aproximadamente 49 años (desviación estándar= 8.3 años). El sexo femenino predominó, con 80 pacientes (80.0 %).

En relación con la actividad de la enfermedad puede verse en la tabla 1 que en más del 60 % de los pacientes (61 casos) fue moderada, mientras que en el 21 % fue severa (21 casos) y en un 18 % ligera (18 casos).

Tabla 1. Distribución de pacientes según actividad clínica de la enfermedad

Actividad	No.	%
Actividad ligera	18	18.0
Actividad moderada	61	61.0
Actividad severa	21	21.0
Total	100	100,0

Fuente: Historias clínicas

Se aprecia en la tabla 2 que del total de fumadores (50 casos) hubo 28 (56.0 %) con actividad moderada, 18 (36.0 %) con actividad severa; menos de 10 casos (8.0 %) se encontraron en actividad ligera (8 pacientes). Del total de los que no fumaban (50 casos) 33 casos (66.0 %) tuvieron actividad moderada, en 14 casos (28.0 %) la actividad fue ligera; solo hubo tres pacientes con actividad severa.

Tabla 2. Hábito de fumar y actividad clínica de la enfermedad

Hábito de fumar	Actividad de la enfermedad						Total	
	Actividad ligera		Actividad moderada		Actividad severa		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%		
Fuma	4	8.0	28	56.0	18	36.0	50	100

No fuma	14	28.0	33	66.0	3	6.0	50	100
Total	18	36.0	61	61.0	21	21.0	100	100

Nota: porcentaje calculado con base en total de fila

Fuente: Historias clínicas

Puede verse en la tabla 3 que el anti CCP fue negativo en 21 casos (21.0 %) mientras que fue positivo bajo en 53 casos (53.0 %) y positivo alto en 26 casos (26.0 %).

Tabla 3. Distribución de pacientes según anti CCP

Anti CCP	No.	%
Negativo	21	21.0
Positivo bajo	53	53.0
Positivo alto	26	26.0
Total	100	100

Nota: porcentaje calculado con base en total de fila

Fuente: Historias clínicas

La tabla 4 muestra los pacientes según hábito de fumar y anti CCP. De todos los fumadores se encontraron 28 casos (56.0 %) con anti CCP positivo bajo, mientras que hubo 22 casos (44.0 %) con anti CCP positivo alto; ningún paciente fue negativo. Del total de los que no fumaban la mitad de los pacientes (25 casos, 50.0 %) tuvo anti CCP positivo bajo, mientras que 21 (42.0 %) fue negativo; solo cuatro pacientes fueron positivo alto. Se encontró asociación lineal estadísticamente significativa ($\chi^2_{TL}= 32.21$, un grado de libertad, $p= 0.000$) entre el hábito de fumar y el anti CCP.

Tabla 4. Hábito de fumar y anti CCP

Hábito de fumar	Anti CCP						Total	
	Negativo		Positivo bajo		Positivo alto		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%		
Fuma	0	0	28	56.0	22	44.0	50	100
No fuma	21	42.0	25	50.0	4	8.0	50	100
Total	21	42.0	53	53.0	26	26.0	100	100

Nota: porcentaje calculado con base en total de fila; $\chi^2_{TL}=32.21$, $p= 0.000$

Fuente: Historias clínicas

La media global de la VSG fue de 31.3 mm/H con una desviación estándar de 19 mm/H. En el gráfico 7 se observan las medias de esta variable para el grupo de fumadores (40.1 mm/H, con una desviación estándar= 19.3 mm/H e IC 95 %: 34.6 a 45.6), donde obtuvo valores más altos que en los no fumadores (22.5, con una desviación estándar de 14.1 mm/H e IC 95 %: 18.5 a 26.5); ambas medias no se solapan, lo cual nos orienta en que pudiera existir diferencia en los grupos. Se obtuvo significación estadística de la diferencia de medias asumiendo varianzas desiguales (diferencia de medias= 5.19, $t= 17.54$, 89.5 grados de libertad, $p= 0.000$ e IC 95 %: 10.8 mm/H a 24.2 mm/H).

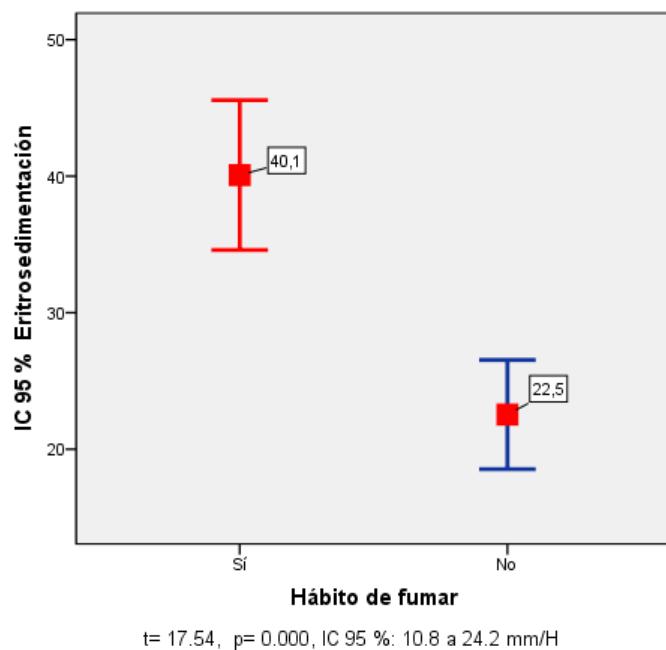


Fig. 1 Hábito de fumar y VSG

Discusión

Diversas investigaciones demuestran la influencia del consumo de tabaco en múltiples enfermedades. Una de las más estudiadas es la AR quedando bien establecida su relación con la aparición más precoz, peor compromiso articular, débil respuesta al tratamiento, asociación con el HLA DRB1 0101 y 0104 que constituyen los marcadores genéticos asociados a peor pronóstico y mayor titulación de FR y anti-CCP.⁽⁵⁾

Los resultados de la investigación coinciden con lo expuesto por los investigadores foráneos en cuanto a una mayor prevalencia del sexo femenino pudiéndose presentar en cualquier época de la vida siendo su pico máximo de incidencia entre la tercera y la sexta década de la vida.⁽⁶⁾

El impacto del tabaco en el curso clínico de la enfermedad es controversial ya que mientras algunos estudios informan que los fumadores presentan una peor evolución con mayor discapacidad y actividad de la enfermedad otros evidencian una evolución similar en fumadores y no fumadores.^{(7),(8)}

En el presente estudio predominaron en ambos grupos la actividad clínica moderada, mientras que la actividad ligera tuvo su mayor incidencia en no fumadores y la actividad severa en fumadores.

La citrulinización no es un evento específico de la membrana sinovial, sino que se puede ver en diversos tejidos asociados a la inflamación, como en músculos de pacientes con polimiositis, tejido colónico en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales y amígdalas en pacientes con tonsilitis crónica.

En cambio, es específica la respuesta humoral a la citrulinización, con producción de autoanticuerpos solo en AR, los cuales son producidos localmente por células plasmáticas contra proteínas citrulindas de la sinovial inflamada.⁽⁹⁾

Como se ha enunciado, uno de los más importantes requisitos que ha de cumplir un marcador serológico es que debe ser específico para la enfermedad y presentarse en un alto porcentaje de pacientes. Varios estudios basados en ensayos con CCP1 y CCP2 han mostrado que son muy específicos para la AR presentando una especificidad (90-100 %) con una buena sensibilidad (41-88 %).

Los resultados de la presente investigación coinciden con los autores internacionales en cuanto a la alta sensibilidad de esta prueba diagnóstica, pues actualmente se sabe que en alto por ciento de las AR cursan con anti-CCP positivos y estas determinan un subgrupo o variante más severa de la enfermedad con mayor actividad, mayor destrucción articular, peor respuesta al tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad y mayor limitación funcional.^{(10),(11)}

La etiología de la AR es desconocida, pero se sabe que intervienen factores ambientales donde el tabaquismo tiene un rol fundamental, siendo uno de los más estudiados y

discutidos dentro de este grupo. Fue en 1987 dónde de manera casual Vassey y col describieron por primera vez la implicación del hábito de fumar en la AR y son múltiples los estudios que apoyan hoy esa teoría; se describe mayor positividad en pacientes fumadores activos y ex fumadores, así como mayor titulación.⁽¹²⁾

Los resultados de este estudio evidencian que los altos títulos de anti-CCP predominaron en fumadores, mientras que los resultados negativos se correspondieron en su totalidad con los pacientes no fumadores hecho que puede estar en relación con lo ya anteriormente descrito del efecto positivo del tabaco sobre la citrulinización de proteínas y la positividad de autoanticuerpos tales como FR y anti-CCP.

Algunas características de los pacientes, como es el caso del tiempo de evolución de la enfermedad, pueden mostrar diferencias de sensibilidad y especificidad. En la AR de menos de 6 meses de evolución, la sensibilidad es de 48 %, en un año es del 51 % y en la de más de dos años es de 71 %.⁽¹³⁾

La VSG, es una prueba inespecífica, no concluyente ni definitiva de ninguna enfermedad o lesión determinada. No obstante, esta prueba puede usarse para averiguar enfermedades no sospechadas, usándose en la valoración rutinaria y en la evolución de la enfermedad, pudiendo controlar el resultado del tratamiento.^{(14),(15)}

La VSG es considerada como un reactante de fase aguda, aumenta como respuesta a un estímulo inflamatorio entre 24-48 horas después del mismo y puede persistir elevada durante semanas. Se considerada la prueba tamiz en diferentes entidades inflamatorias; es útil para diferenciar los procesos inflamatorios de los no inflamatorios y en unión con la proteína C reactiva permite evaluar la extensión y gravedad de la inflamación, hacer el seguimiento y determinar el pronóstico en pacientes con AR, ocasionalmente se ha reportado que un 5 % de los pacientes seropositivos presentan valores normales.⁽¹⁶⁾

El tabaco produce un aumento de la citrulinización de proteínas que perpetúa la respuesta inflamatoria y el consiguiente aumento de citocinas proinflamatorias como IL-6 circulante desencadenando un aumento en la liberación de proteínas de la fase aguda tales como VSG y proteína C reactiva. A pesar de no ser un objetivo de la investigación salta como resultado la presencia de una media global de VSG mayor en pacientes fumadores con respecto a los no fumadores con significación estadística, lo cual coincide con la literatura foránea y que puede estar en relación con lo anteriormente mencionado sobre el efecto del tabaco en la

presentación más precoz, peor respuesta al tratamiento, actividad clínica persistente de la enfermedad así como su relación con mayores niveles de autoanticuerpos.⁽¹⁷⁾

Los resultados obtenidos avalan la posible relación entre el hábito tabáquico y una actividad clínica persistente de la enfermedad, así como la presencia de positividad y títulos elevados de Anti-CCP.

Conclusiones

Predominaron los pacientes del sexo femenino, con una edad media de 49 años, en los pacientes fumadores predominó la actividad clínica moderada y severa; se encontró asociación lineal estadísticamente significativa entre el valor de los péptidos y el hábito tabáquico, la media global de VSG fue significativamente mayor en fumadores en relación a los no fumadores

Referencias bibliográficas

- 1-IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Smokeless Tobacco and Some Tobacco-specific N-Nitrosamines. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2007. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 89.) [Internet]. [citado 24 Feb 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326497/>
- 2-Abbas A, Lichtman A, Jordan S. Enfermedades causadas por respuestas inmunitarias: Hipersensibilidad y autoinmunidad En: Inmunología celular y molecular. 12^a ed. 2012:419- 40.
- 3-Venetsanopoulou AI, Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Epidemiology of rheumatoid arthritis: genetic and environmental influences. Expert Rev Clin Immunol [Internet]. 2022 [citado 24 Feb 2025];18(9):923-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2022.2106970>
- 4-Rossides M. Rheumatoid arthritis and COPD: Thinking beyond smoking. Chest [Internet]. 2024 [citado 24 Feb 2025];165(6):1278-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2024.03.005>

5-Roodenrijs NMT, van der Goes MC, Welsing PMJ, Tekstra J, Lafeber FPJG, Jacobs JWG, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: contributing factors and burden of disease. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2021 [citado 24 Feb 2025];60(8):3778-88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa860>

6-Zhao SS, Holmes MV, Zheng J, Sanderson E, Carter AR. The impact of education inequality on rheumatoid arthritis risk is mediated by smoking and body mass index: Mendelian randomization study. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2022 [citado 24 Feb 2025];61(5):2167-75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keab654>

7-Koller-Smith L, Mehdi AM, March L, Tooth L, Mishra GD, Thomas R. Rheumatoid arthritis is a preventable disease: 11 ways to reduce your patients' risk. *Intern Med J* [Internet]. 2022 [citado 24 Feb 2025];52(5):711-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/imj.15537>

8-Wang M, Pan H, Zhai Y, Li H, Huang L, Xie Z, et al. Bidirectional association between rheumatoid arthritis and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* [Internet]. 2024 [citado 24 Feb 2025];15:1494003. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2024.1494003>

9-Gwinnutt JM, Wieczorek M, Balanescu A, Bischoff-Ferrari HA, Boonen A, Cavalli G, et al. 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2022 [citado 24 Feb 2025];82(1):48-56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-222020>

10-Conran C, Kolfenbach J, Kuhn K, Striebich C, Moreland L. A review of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Definition, clinical presentation, and management. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2023 [citado 24 Feb 2025];25(12):285-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-023-01117-6>

11-Sullivan DJ, Ascherman DP. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD): Update on prevalence, risk factors, pathogenesis, and therapy. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2024 [citado 24 Feb 2025];26(12):431-49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-024-01155-8>

12-Wang H-F, Wang Y-Y, Li Z-Y, He P-J, Liu S, Li Q-S. The prevalence and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-

analysis. Ann Med [Internet]. 2024 [citado 24 Feb 2025];56(1):2332406. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2024.2332406>

13-Wang J, Zhang B, Peng L, Wang J, Xu K, Xu P. The causal association between alcohol, smoking, coffee consumption, and the risk of arthritis: A meta-analysis of Mendelian randomization studies. Nutrients [Internet]. 2023 [citado 24 Feb 2025];15(23):5009. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/23/5009>

14-Maisha JA, El-Gabalawy HS, O'Neil LJ. Modifiable risk factors linked to the development of rheumatoid arthritis: evidence, immunological mechanisms and prevention. Front Immunol [Internet]. 2023 [citado 24 Feb 2025];14:1221125. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1221125>

15-David P, Di Matteo A, Hen O, Dass S, Marzo-Ortega H, Wakefield RJ, et al. Poly-refractory rheumatoid arthritis: An uncommon subset of difficult to treat disease with distinct inflammatory and noninflammatory phenotypes. Arthritis Rheumatol [Internet]. 2024 [citado 24 Feb 2025];76(4):510-21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.42767>

16-Nayebirad S, Javani A, Javadi M, Yousefi-Koma H, Farahmand K, Atef Yekta R, et al. The effect of smoking on response to methotrexate in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. Mod Rheumatol [Internet]. 2023 [citado 24 Feb 2025];34(1):68-78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/mr/road013>

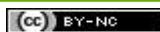
17-Safy-Khan M, de Hair MJH, Welsing PMJ, van Laar JM, Jacobs JWG, Society for Rheumatology Research Utrecht (SRU). Current smoking negatively affects the response to methotrexate in rheumatoid arthritis in a dose-responsive way, independently of concomitant prednisone use. J Rheumatol [Internet]. 2021 [citado 24 Feb 2025];48(10):1504-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.200213>

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Contribución de los autores

Dianayis Hortelos Sánchez: Contribución a la idea y diseño del estudio, análisis formal, redacción del borrador del artículo y revisión de la versión final



Dinorah Marisabel Prada Hernández: Redacción del borrador y revisión de la versión final.

Yusimí Reyes Pineda: Curación de datos y revisión de la versión final.

Jorge Alexis Gómez Morejón: Curación de datos y revisión de la versión final.

Silvia María Pozo Abreu: Metodología, análisis formal y revisión de la versión final.