

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO -
UNIVERSIDAD CES

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

LA INFLUENCIA DEL TABAQUISMO EN
LA ACTIVIDAD DE LA ARTRITIS
REUMATOIDE Y PROGRESIÓN DE
EROSIONES ARTICULARES: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y
META-ANÁLISIS.

JUAN CAMILO CASTELLANOS DE LA HOZ, MD
TRABAJO PRESENTADO COMO REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
EPIDEMIÓLOGO

2014

DIRECTOR ADRIANA ROJAS VILLARRAGA, MD

Entities should not be multiplied beyond necessity.

William of Ockham

Autor

Juan Camilo Castellanos de la Hoz. Médico cirujano, Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. Asistente de investigación Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario. Correspondencia al autor: Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA): Carrera 24 # 63C-69, 3er piso, Bogotá, Colombia. Teléfonos: 3499650. Fax 3499390. E-mail: castellanos.juan@urosario.edu.co, crea.autoinmunidad@gmail.com.

Resumen

Objetivos: Sintetizar a través de una revisión sistemática y un meta-análisis los datos disponibles en la literatura sobre el tabaquismo y la artritis reumatoide (AR), teniendo en cuenta su efecto sobre la actividad de la enfermedad y la progresión radiográfica de erosiones.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática usando las guías PRISMA en las bases de datos de MEDLINE hasta Julio 2013. Los términos de búsqueda incluían tabaquismo, tabaco, humo, cigarrillo y artritis reumatoide. Se consideró incluir cualquier tipo de estudio realizado con casos de AR, definida por criterios aceptados de clasificación y que incluyeran información que indicara la relación entre tabaquismo y DAS28 o por lo menos un puntaje de erosión. Un tamaño común del efecto se calculó usando un modelo de efectos aleatorios.

Resultados: De un total de 2215 artículos obtenidos, 45 cumplían los criterios de inclusión. De estos 27 fueron incluidos en el meta-análisis. Doce contenían información sobre la relación con DAS28 y 17 acerca del efecto en progresión radiográfica. Se encontró una asociación negativa entre tabaquismo y respuesta EULAR (OR: 0.72; 95 % CI:0.57-0.91; $p=0.005$) y Remisión definida por DAS28 (OR:0.78; 95 %CI:0.63-0.96; $p=0.023$). EL puntaje de DAS28 era significativamente mas alto en fumadores actuales (MD:0.29; 95 % CI:0.12-0.44; $p<0.001$) de igual forma el puntaje de erosión era mas alto en fumadores actuales (SMD:0.38;95 % CI:0.04-0.72; $p=0.028$). Los datos para progresión de erosiones eran ambiguos (OR: 0.93; 95 % CI: 0.72-1,2; $p=0.59$). Un análisis de sensibilidad confirmo que los resultados no eran sensibles a la restricción de los datos incluidos. El sesgo de publicación fue mínimo.

Conclusiones: El tabaquismo se encuentra asociado a una respuesta disminuida a tratamiento (definido por criterios EULAR) y un puntaje de erosión, pero no se

logro demostrar una mayor progresión radiográfica en los pacientes fumadores.

Abstract

Background: There is a clear causal relationship between tobacco smoking and rheumatoid arthritis (RA), supported by observational studies and systematic reviews (1); however, the effect of smoking on disease activity and the development of joint surface erosions has not been clearly established. Current data are conflicting, with some studies reporting an increased activity and progression (2,3) of erosions and others showing an opposite relationship (4).

Objectives: To summarize through a systematic review and meta-analysis of available data in the literature about cigarette smoking and RA, regarding its effect on disease activity and radiographic progression. Methods: The systematic search was done following PRISMA guidelines in the Medline, EMBASE databases up to July 2013. Additional studies were identified from the EULAR and ACR congresses from 2000 to 2012 and article references. Search terms included “smoking”, “tobacco”, “smoke”, “cigarette” and “rheumatoid arthritis”. Any type of study done with RA cases, defined by accepted classification criteria and having information about the relationship between cigarette smoking and DAS28 or erosion score was considered for inclusion. A common effect size was calculated based on a random effects model.

Results: Out of a total of 2215 articles retrieved, 45 articles met inclusion. Of these, 27 were included in the meta-analysis. Twelve contained information about DAS28 and 17 about radiographic progression. There was a negative association between smoking and EULAR response (OR: 0.72; 95 % CI:0.57-0.91; p-value:0.005) and DAS28 remission (OR: 0.78; 95 %CI:0.63-0.96; p-value:0.023). DAS28 was significantly higher in current smokers (MD:0.29; 95 % CI:0.12-0.44;p-value:0.001) as well as erosive score (SMD:0.38;95 % CI: 0.04-0.72; p-value:0.028). Data was ambiguous for erosion progression during follow-up (OR: 0.93; 95 % CI: 0.72-1,2; p-value:0.59).

A sensitivity analysis confirmed that the results were not sensitive to restrictions on the data included. Publication bias was trivial.

Conclusions: Cigarette smoking is associated with a diminished response to treatment (by the EULAR criteria) and an increased erosion score. However, an increased rate of radiographic progression was not demonstrated in smokers. Prospective studies are warranted for this topic

Índice general

Autor	3
Resumen	4
Abstract	6
1. Planteamiento del problema	11
1.1. Generalidades	11
1.2. Problema	12
1.3. Pregunta de investigación	12
1.4. Justificación	12
2. Objetivos	14
2.1. Objetivo general	14
2.2. Objetivos específicos	14
3. Marco teórico	15
3.1. Tabaquismo y Artritis reumatoide	16
4. Metodología	19
4.1. Estrategia de búsqueda	19
4.2. Selección de estudios, extracción de datos y evaluación de calidad	20
4.2.1. Criterios para identificar los artículos incluidos en el análisis.	20
4.2.2. Evaluación de la calidad de la evidencia	22
4.3. Análisis estadístico	23
4.3.1. Heterogeneidad.	23

4.3.2. Sesgo de publicación	23
4.3.3. Síntesis de resultados	23
4.4. Cronograma	24
4.5. Consideraciones éticas	24
5. Resultados	26
5.1. DAS28	26
5.1.1. Diferencia de medias de puntuación DAS28	26
5.1.2. Criterios de respuesta EULAR	27
5.2. Erosión	28
6. Discusión	34
A. Código	37
B. Figuras	38

Índice de figuras

5.1. Forest plot: Meta-análisis medias de DAS28	29
5.2. Funnel plot: Meta-análisis medias de DAS28	29
5.3. Forest plot: Meta-análisis medias de DAS28 en evaluación final	30
5.4. Funnel plot: Meta-análisis medias de DAS28 en evaluación final	30
5.5. Forest plot: Meta-análisis medias de respuesta a tratamiento según los criterios EULAR	31
5.6. Funnel plot: Meta-análisis de respuesta a tratamiento según los crite- rios EULAR	31
5.7. Forest plot: Meta-análisis de respuesta a tratamiento según los crite- rios EULAR	32
5.8. Funnel plot: Meta-análisis de respuesta a tratamiento según los crite- rios EULAR	32
5.9. Forest plot: Meta-análisis de OR para presencia de erosiones articulares	33
5.10. Funnel plot: Meta-análisis de OR para presencia de erosiones articulares	33
B.1. Questionario criterios de Bradford-Hill	39
B.2. Gráfico de influencia: Meta-análisis medias de DAS28 en evaluación inicial	40
B.3. Forest plot: análisis de estudios con fuerza de asociación alta	40

Capítulo 1

Planteamiento del problema

1.1. Generalidades

La artritis AR es una enfermedad autoinmune (EAI) compleja, multifactorial; en la cual varios factores; genéticos, epigenéticos y ambientales interactúan para generar un fenotipo determinado. Su característica clínica mas relevante es la inflamación poli-articular y sistémica, medida por diversos sistemas de puntuación entre ellos el *Disease activity score 28 (DAS28)* es el más usado. La severidad de la limitación funcional a largo plazo se encuentra asociada a el grado de destrucción ósea y sinovial que se evalúa con escalas que puntúan el número de erosiones peri-articulares.

Si bien su etiología es desconocida, la interacción de esta enfermedad con factores genéticos y medioambientales se ha demostrado de manera sistemática. Entre los factores que modifican el fenotipo, se encuentran las hormonas sexuales, infecciones, colonización bacteriana y exposición laboral a agentes químicos orgánicos e inorgánicos. El primer agente medioambiental que demostró tener una fuerte relación con esta enfermedad fue el tabaquismo y es hoy en día el factor mas importante asociado con la causalidad de la AR, esto respaldado por una reciente reversión sistemática y meta- análisis(1), con un riesgo elevado especialmente en individuos genéticamente susceptibles.

1.2. Problema

El humo de tabaco es el vehículo ideal para el consumo de nicotina, una sustancia tan adictiva como la heroína(2); se suma a esta característica la influencia de la industria tabaquera en el consumo de cigarrillo, que incluye estrategias publicitarias, manipulación política y agentes volátiles que mejoran la biodisponibilidad de la nicotina. Lo anterior hace que el abandono del hábito de fumar se convierta en una tarea casi imposible para la mayoría de pacientes y es por esto que hasta la fecha no existe un método efectivo que prevenga el riesgo de reincidencia(3).

Por otro lado, el tabaquismo en pacientes con AR tiene el potencial de empeorar el riesgo cardiovascular y cerebrovascular inherente a esta enfermedad(4), aumentando su mortalidad(5). También los pacientes fumadores pueden hacerse mas susceptibles a infecciones(6), limitando la terapia de inmunomodulación.

Finalmente, a diferencia de otros factores mediambientales, no se ha determinado el efecto del consumo de cigarrillo en la actividad de la enfermedad y el riesgo de progresión radiográfica.

1.3. Pregunta de investigación

¿Existe un efecto común del tabaquismo sobre la actividad de la enfermedad y progresión radiográfica de la AR en los datos reportados en la literatura hasta Julio de 2013?

1.4. Justificación

El número actual de pacientes enfermos con AR no es negligible; una revisión sistemática estipulo un prevalencia global de 0.4%(7) esta cifra es mucho mayor a la prevalencia calculada para el Lupus Eritematoso sistémico que se encuentra entre 7.4 y 91 casos por cada 100.000 personas(8). El tratamiento y la discapacidad producen un costo elevado, cercano a \$1.994.440 por mes, este valor aumenta 7.6 veces si los pacientes son sometidos a terapia biológica (9).

El el mundo 31% de los hombres mayores de 15 años son fumadores(10) y en países de bajos o medianos ingresos esta prevalencia puede aumentar a 48.6%(11).El

uso de tabaco esta asociado con: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)(12), Cáncer(13-15), enfermedad cardiovascular(16), diabetes mellitus(17), demencia(18) y otras patologías. En Colombia el costo anual atribuible al tabaco por el tratamiento del cáncer de pulmón, EPOC e infarto de miocardio se estimó en 0.7 % del producto interno bruto para el año 2004 (US\$4.230,2 millones)(19), esto sin tener en cuenta el costo atribuible por ser factor de riesgo para AR.

En el caso de la AR el cigarrillo está involucrado en una mayor incidencia y potencialmente puede asociarse con un peor pronóstico de enfermedad. Por lo anterior se requiere una revisión de la literatura, para poder determinar los daños adicionales causados por el tabaquismo en los pacientes con AR. Esto con el fin de exponer y cuantificar el impacto de este hábito en la progresión de la enfermedad, brindándole al personal de la salud y a los pacientes recomendaciones basadas en la evidencia, que puedan modificar su estilo de vida, mejorar la efectividad del tratamiento y disminuir las limitaciones funcionales a largo plazo.

Capítulo 2

Objetivos

2.1. Objetivo general

Determinar la asociación entre el consumo de cigarrillo y la severidad de la AR, esta definida por escalas de actividad y erosión articular, utilizando los datos de la literatura actual.

2.2. Objetivos específicos

- Resumir los resultados que estiman la relación del tabaquismo y la progresión de la enfermedad.
- Analizar la diferencia que existe entre los resultados de los estudios individuales sobre la relación entre tabaquismo y AR.
- Superar la limitación dada por el tamaño de muestra, inherente a los estudios en enfermedades poco prevalentes.
- Aumentar la precisión del tamaño del efecto encontrado.
- Establecer que tipo de estudios son necesarios en caso de que persista incertidumbre en los resultados.

Capítulo 3

Marco teórico

La relación entre el consumo de cigarrillos (CC) y enfermedades crónicas ha sido un tema central en estudios epidemiológicos, los cuales han demostrado su asociación con diversos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares y mortalidad de cualquier causa. A pesar de esta evidencia y una tasa de mortalidad, secundaria a este problema, de 6 millones de personas cada año, la adicción a la nicotina y la industria del tabaco han hecho del CC la causa directa del deterioro de la salud de millones de personas en todo el mundo. Por esto se hace necesario todo esfuerzo que permita reducir el consumo de tabaco, y así aminorar este problema de salud pública. Las EAI y el CC comparten una relación compleja, debido principalmente al número de compuestos que se encuentran en el humo del cigarrillo, la mayoría de ellos con el potencial de modificar la respuesta inmune.

De manera general, se tiene la hipótesis de que los componentes del humo de cigarrillo pueden alterar el curso de las EAI de cuatro formas diferentes: daño directo de los tejidos, perpetuación de la inflamación, inmunosupresión y sus efectos anti-estrogénicos(20). Sin embargo, los mecanismos involucrados no son muy claros, debido a la amplia serie de compuestos orgánicos que se pueden encontrar en el humo de tabaco.

El CC crónico induce la activación de macrófagos, neutrófilos y la liberación de enzimas proteolíticas, como elastasas, que están involucradas en la destrucción de la matriz extra-celular. El humo de cigarrillo también es responsable del reclutamiento de linfocitos CD4 + y CD8 + en los alvéolos, estos cambios son responsables del

enfisema pulmonar en fumadores(21). Los linfocitos reclutados y estimulados liberan quimiocinas, como CXCL-9 y CXCL-10(22), que pueden estar asociadas con el aumento del número de neutrófilos y la concentración de proteasas en el esputo de fumadores en comparación con no fumadores(23).

Los radicales encontrados en el alquitrán de los cigarrillos son capaces de causar daños en el ADN(24), que a su vez genera un proceso inflamatorio sistémico(25). Prueba de ello es la asociación que existe entre el CC y el aumento de los niveles de proteína C reactiva y otros marcadores inflamatorios (por ejemplo: el fibrinógeno, la viscosidad del plasma y el recuento de leucocitos) en los fumadores activos(26). Los efectos sobre el sistema inmune podrían relacionarse con modificaciones en la respuesta a patógenos externos, esto por medio de una reducción en la IgA, la alteración en la expresión de factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la IL - 6, junto con la reducción de la respuesta frente a lipopolisacáridos(27). Por otra parte, estos mecanismos son responsables de la pérdida de la tolerancia inmune y autoreactividad(28) mediante la inducción de senescencia replicativa y alteración en la apoptosis de linfocitos T(29)(30). La relación entre el CC y EAI, aunque compleja, involucra tres efectos específicos: inicio de la enfermedad, progresión y la respuesta al tratamiento.

3.1. Tabaquismo y Artritis reumatoide

Desde 1987, se ha establecido una relación causal clara entre el tabaco y la AR(31). Uno de los principales mecanismos que sugieren una relación con el tabaquismo es la respuesta autoinmune dada por la producción de anticuerpos que reconocen proteínas citrulinadas(32).

Partículas inertes en el alquitrán de humo estimulan la activación de los macrófagos epiteliales en el pulmón y la translocación del factor nuclear kappa de cadena ligera-potenciador de células B activadas (NF κ B). Los pacientes con AR que fuman muestran un aumento de la expresión de la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD4) y presencia de proteínas citrulinadas en el pulmón(33). En el tejido sinovial de los pacientes fumadores con AR se ha demostrado un aumento en la proporción de proteínas citrulinadas incluyendo filagrina, vimentina, enolasa y fibrinógeno(34). Del mismo modo, se ha observado una alteración de la producción de TNF- α (35). Por

otra parte, el humo de tabaco puede contener sustancias orgánicas con que actúan directamente sobre la expresión génica, un ejemplo de esto es el tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) que, por su habilidad para ligarse y activar una proteína compleja conocida como receptor celular AH (hidrocarburo arilo), regula la expresión de la IL - 1 β , IL - 6 , e IL - 8, efecto se involucra las cascadas de señalización cinasa reguladas por NF κ B. El TCDD induce citoquinas inflamatorias, por lo que puede exacerbar los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la AR(36)(37)(38).

Una revisión sistemática demostró una asociación entre la prevalencia de AR, factor reumatoide (FR) y fumadores actuales, siendo mayor el riesgo en hombres(1). El género no es el único factor determinante del aumento del riesgo observado, ya que, en un fondo genético apropiado el CC facilita el desarrollo de la AR. Esto es explicado por la fuerte interacción que existe entre el tabaquismo y la presencia del epítipo compartido (EC) (es decir, HLA-DRB1*0, HLA-DRB1*04) como factores de riesgo para AR; interacción observada especialmente en pacientes con AR con FR positivo y presencia anticuerpos anti péptidos/proteínas citrulinadas (ACPA). El HLA-DRB1 (EC) puede acomodar residuos de citrulina en sus bolsillos de anclaje de antígeno y por lo tanto estimular respuestas de células T específicas a proteínas citrulinadas, especialmente en pacientes fumadores(39). La presencia de EC puede conferir un riesgo relativo (RR) para AR tan alto como 15.7 , cuando los sujetos tienen dos copias de este alelo(40). El número de copias de EC que un individuo lleva puede determinar también el riesgo de adquirir la AR en los fumadores. El riesgo de la AR aumenta con la intensidad (paquetes por día) y la duración del CC. Ser fumador pesado (> 50 paquetes año) se ha relacionado con un aumento sustancial en la susceptibilidad a la AR, Karlson et al.(41) demostraron que el riesgo más alto para la enfermedad se presentó en los fumadores pesados, que portaban dos copias de EC. Por otra parte, el riesgo de AR aumenta después de 20 paquetes año(1) y se mantiene elevado hasta 20 años después de dejar el tabaquismo.

Los individuos con exposición a tabaco tienen concentraciones aumentadas de ACPA. Un estudio realizado con 241 pacientes con AR, encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones de ACPA en pacientes con antecedentes de tabaquismo y los que nunca han fumado(42). Además, se plantea la posibilidad de que las proteínas citrulinadas inducidas por el tabaquismo pueden

servir como neoantígenos, con pérdida de tolerancia asociada. Del mismo modo, el CC se asocia con un aumento de la prevalencia de FR positivo(43), que puede presentarse hasta 30 años antes del diagnóstico clínico de la AR. Es probable que esté asociado con una edad temprana de inicio de la enfermedad(44), manifestaciones extra-articulares (como nódulos reumatoides)(45), puntuaciones de actividad de la enfermedad más altas, y disminución de la respuesta al tratamiento (por ejemplo , en particular a la terapia anti - TNF)(46).

En 2006 , Manfredsdottir et al.(47), realizaron un seguimiento a 100 pacientes con AR temprana durante 24 meses y se determinó que los fumadores actuales tenían puntuaciones elevadas de actividad de la enfermedad. Las principales diferencias que encontraron en el número de articulaciones inflamadas, recuento de articulaciones dolorosas y dolor en la escala análoga visual, en todas estas medidas los fumadores tenían las peores características.

En cuanto a la progresión de la erosión y su relación con el CC, los datos no son concluyentes. La cohorte ESPOIR demostró una reducción en la progresión de la erosión después de 1 año en pacientes fumadores con AR temprana(48). Otros estudios han demostrado su vez en una progresión radiográfica mayor en los fumadores actuales en comparación con los no fumadores(49).

Los efectos observados clínicamente pueden ser el resultado de cualquier interacción entre el hábito de fumar, antecedentes genéticos, y otros factores ambientales.

Capítulo 4

Metodología

4.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos de *Medline* y *Embase*, con artículos publicados hasta julio 2013. *Medline* proporciona citas para más de 5600 revistas en 40 idiomas indexadas desde 1946(50) y por otra parte *Embase* contiene 8400 revistas publicadas desde 1947(51). Ambas bases de datos pueden tener una coincidencia de 30%(52) dependiendo del tema de búsqueda y por la alta sensibilidad en la búsqueda se recomiendan en la investigación de temas relacionados con reumatología(53).

No se realizaron restricciones por idioma y la búsqueda incluyó artículos desde la creación de las bases de datos. Aunque no se encontraron artículos relevantes en otros idiomas distintos al inglés, se asumió en un principio que la información relevante para este trabajo podría extraerse con ayuda de traductores en línea y correos con el grupo de autores. No se limitó por fecha de inicio de búsqueda, sin embargo no se esperaban encontrar artículos relevantes publicados antes de 1987.

Se escogieron los siguientes términos de búsqueda: "*smoking*", "*tobaco*", "*cigarette*" combinados con el término "*rheumatoid arthritis*". usando términos "*MeSH*" en *Medline* y "*free text*" en ambas bases de datos; los *MeSH headings* correspondientes fueron: *Arthritis, Rheumatoid, Tobacco Smoke Pollution, Tobacco Products* y *Smoking*.

Durante la revisión de de texto completo se incluyeron artículos relevantes que

no hubieran sido encontrados por medio de la búsqueda inicial, provenientes de referencias de los trabajos revisados.

4.2. Selección de estudios, extracción de datos y evaluación de calidad

4.2.1. Criterios para identificar los artículos incluidos en el análisis.

Se emplearon seis parámetros críticos para inclusión de estudios en el análisis.

Desenlaces estudiados:

DAS28: Como desenlaces, se tuvieron en cuenta los criterios de respuesta en AR empleados en los reportes de ensayos clínicos. Estos criterios están basados en el cálculo del DAS28; una medida validada de actividad de la enfermedad en AR (54). Este cálculo proporciona una puntuación en una escala de 0 a 10 que indica la actividad actual de la AR; un DAS28 superior a 5.1 indica actividad aumentada de la enfermedad, mientras que un DAS28 por debajo de 3.2 indica baja actividad de la enfermedad; la remisión equivale a un DAS28 inferior a 2.6.

Se incluyeron estos datos, sin importar el método utilizado para calcularlos, i.e. a partir de la Velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSG) o de la concentración de proteína C reactiva (PCR).

Escalas de erosión articular: Existen múltiples métodos para cuantificar la erosión ósea en AR, cada uno evalúa diferentes aspectos del compromiso erosivo, ya sea de manera global o evaluando articulaciones individuales. Se incluyeron tanto reportes de presencia de erosión y reportes de escalas de erosión confiables, en las que se haya estudiado su reproducibilidad intra e inter-observador(55). Estas corresponden a las siguientes escalas:

- Sharp (1971)(56)
- Sharp (1985)(57)

- Kaye/Sharp (1986)(58)
- Genant (1983)(59)
- Genant (1998)(60)
- D Van der Heijde/Sharp (1999)(61)
- Larsen (1977)(62)
- Scott/Larsen (1995)(63)
- Ratingen (1998)(64)
- Simple Erosion Narrowing Score SENS (1999)(65)

Definición de los desenlaces:

La puntuación DAS28 se calcula utilizando dos formulas diferentes según el caso; si se utiliza VSG (DAS28VSG) o PCR (DAS28PCR) como subrogados de inflamación sistémica.

$$DAS28VSG = 0,56 \times \sqrt{TJC28} + 0,28 \times \sqrt{SJC28} + 0,7 \times \ln(VSG) + 0,014GH \quad (4.1)$$

$$DAS28PCR = 0,56 \times \sqrt{TJC28} + 0,28 \times \sqrt{SJC28} + 0,36 \times \ln(PCR + 1) + 0,014GH + 0,96 \quad (4.2)$$

TJC28=articulaciones dolorosas; SJC38= articulaciones inflamadas; GH=valoración global.

En cuanto a las escalas de erosión se incluyeron artículos que realizaron la puntuación según la técnica descrita en los artículos originales.

La respuesta a tratamiento se determinó con el criterio de respuesta EULAR, en el que se compara el DAS28 de un paciente en dos momentos diferentes, para definir mejora o la respuesta. Los criterios de respuesta EULAR se definen como sigue:

DAS28 actual y Cambio	> 1,2	> 0,6 y ≤ 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2	Buena respuesta	Respuesta moderada	Sin respuesta
> 3,2 y ≤ 5,1	Respuesta moderada	Respuesta moderada	Sin respuesta
> 5,1	Respuesta moderada	Sin respuesta	Sin respuesta

Casos índice y grupo de control:

Se seleccionaron artículos con definiciones objetivas que permitieron diferenciar entre el estado fumador y no fumador. Los casos índices correspondieron a fumadores actuales o previos, sin embargo el grupo de control siempre se trató de pacientes no fumadores, no se incluyeron artículos que compararon el estado de fumador según la exposición a cigarrillo si el grupo de control no correspondía a participantes no fumadores.

Características de los estudios:

El diseño de estudios incluidos era de tipo observacional analítico, sin importar el tipo de seguimiento realizado o método de evaluación. En la búsqueda inicial no se esperaba encontrar estudios aleatorizados controlados por la naturaleza del factor de riesgo.

Tipo de pacientes:

Pacientes mayores de 18 años, sin importar su grupo étnico, género u otras variables demográficas.

Tiempo del estudio:

Se incluyeron dentro del análisis estudios observacionales sin importar su extensión en el tiempo.

4.2.2. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia científica se evaluó mediante una escala que estima la fuerza de asociación causal entre un factor de riesgo y el desenlace estudiado, en este caso la exposición a cigarrillo y la progresión de la enfermedad en términos de

actividad o erosiones. Esta escala se basa en los criterios de Bradford Hill(66) B.1 para determinar causalidad. Esta puntuación se divide en clasificaciones categóricas según la fuerza de asociación causal de la siguiente manera:

- 0 a 6 puntos se consideran pobre o ninguna asociación causal.
- 7 a 14 puntos se considera moderada asociación causal o no concluyente.
- 15 a 21 puntos se considera una asociación causal fuerte.

4.3. Análisis estadístico

4.3.1. Heterogeneidad.

Las conclusiones de un meta-análisis son cuestionables cuando los resultados de los estudios difieren. Por esto se hace necesario medir la heterogeneidad mediante una prueba de hipótesis que determina si las diferencias observadas subyacen en los resultados de los estudios o se deben enteramente a error de muestreo(67). En este estudio, para probar la hipótesis de heterogeneidad se utilizó una prueba de χ^2 o prueba de Q de Cochrane, el porcentaje de heterogeneidad debido a las diferencias del estudio se expreso como el I^2 de cada análisis.

4.3.2. Sesgo de publicación

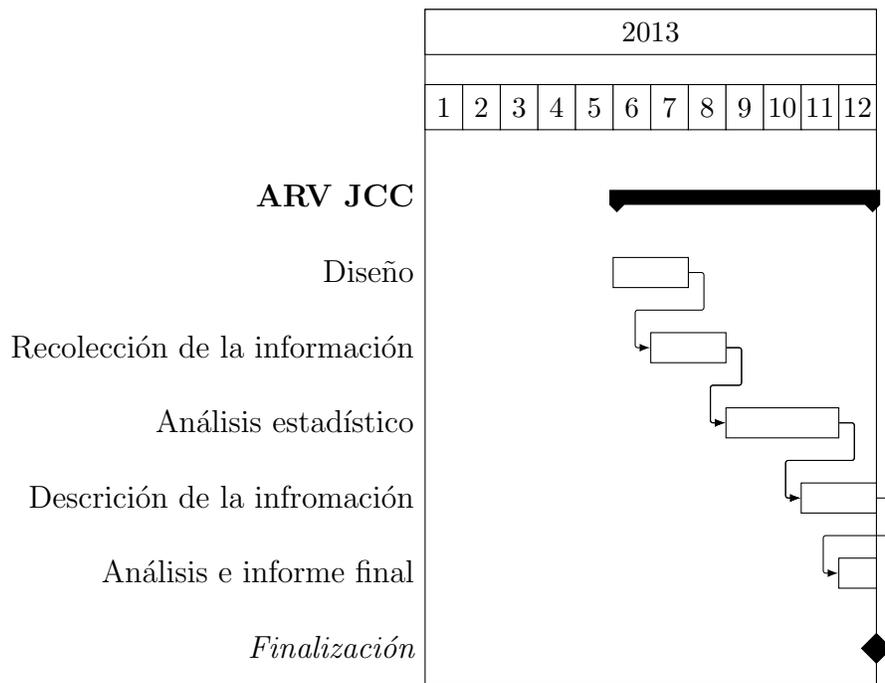
Para determinar el sesgo de publicación o selección se usó el gráfico de embudo de Begg y la prueba de Egger(68) para simetría se los hallazgos.

4.3.3. Síntesis de resultados

Se realizó un meta-análisis para estimar los OR o diferencias de medias, con el intervalo de confianza (IC) del 95 % correspondiente, esto según el desenlace o metodología utilizada por el artículo. En el caso de diferencia de medias se utilizó el método de diferencia estandarizada de medias (69, 70). Este método se utilizó teniendo en cuenta las diferencias que puedan surgir como consecuencia de la fórmula utilizada para calcular la puntuación; VSG o PCR (71).

El análisis de sensibilidad e influencia se llevó a cabo por medio de la inclusión y exclusión de resultados; calculando el efecto ponderado en cada caso. El tamaño del efecto y su intervalo de confianza correspondiente se realizó utilizando un modelo de efectos aleatorios, asumiendo que existe realmente una distribución de efectos y estos dependen de las características de la población expuesta a cigarrillo. Los datos fueron analizados utilizando el software R: A Language and Environment for Statistical Computing(72), los paquetes meta(73) y metafor(74).

4.4. Cronograma



4.5. Consideraciones éticas

Este trabajo corresponde a una investigación sin riesgo según la resolución 8430 de 1993(75), ya que esta que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivas y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio. Se considero inicialmente la posibilidad de violar la

confidencialidad de cada estudio, en caso de requerirse información adicional proporcionada por los autores, sin embargo este recurso no fue necesario.

Capítulo 5

Resultados

La estrategia de búsqueda identificó 2215 artículos. Se revisaron los títulos y resúmenes de cada artículo, en esta etapa se identificaron 69 artículos que estudiaban la relación de CC y AR, estos se revisaron en texto completo. 24 artículos contenían información sobre los desenlaces estipulados.

5.1. DAS28

24 estudios estudiaron la asociación entre CC y puntuación DAS28 comparando el grupo de fumadores y no fumadores, los desenlaces en estos estudios fueron la diferencia de medias de la escala DAS28 y proporción de respuesta con criterios EULAR.

5.1.1. Diferencia de medias de puntuación DAS28

De los estudios con información sobre sobre medias de DAS28, 11 tenían el tipo de datos necesarios para ser incluidos en el meta-análisis.

El análisis inicial comparó la diferencia de medias entre los grupos, durante la evaluación basal de cada estudio. Se incluyeron 9876 pacientes, 32 % de ellos fumadores. EL 6.1 % de la heterogeneidad observada se debía al error de muestreo de cada estudio ($I^2=93.9\%$). No había diferencia en la media de DAS28 entre los dos grupos al inicio de cada estudio; con una diferencia estandarizada de medias de 0.22 (IC 95 % -0.01; 0.44), ver figura 5.1. El gráfico de embudo (figura 5.2) y la prueba

de hipótesis ($p=0.55$) descartan asimetría en los hallazgos y sesgo de publicación. En el análisis de influencia, el estudio con mayor peso fue el de *Papadopoulos et al. 2005* (44), al remover este estudio no se alteraba la significancia ni la dirección del efecto ver figura B.2, en este gráfico se puede observar que dos estudios alteraban la significancia y la dirección de los resultados, estos estudios tenían alta puntuación en fuerza de asociación, por lo que se realizó un análisis con estudios de calidad similar, en el cual los resultados no difirieron de los iniciales; con una diferencia estandarizada de medias de 0.2 (IC 95 % -0.03; 0.44), ver figura B.3 en el apéndice.

Un análisis adicional se realizó con los estudios que tenían información sobre la media de DAS28 después de un periodo de observación determinado, en el que se incluyeron 5 estudios con 1346 sujetos, 37 % de ellos fumadores. La diferencia estandarizada de medias fue 0.23 (IC 95 % -0.1; 0.57) ver figura 5.4.

5.1.2. Criterios de respuesta EULAR

Se comparó el OR para *buena respuesta EULAR* con un modelo de efectos aleatorios en 8 estudios, dos de ellos (76, 77) tenían información específica sobre el tratamiento suministrado durante el periodo de observación. 52.18 % de la heterogeneidad observada se debía al error de muestreo de cada estudio ($I^2=47.82\%$). El OR para tener *buena respuesta EULAR* era menor en el grupo de fumadores actuales comparado con los no fumadores; 0.75 (IC 95 % 0.62; 0.92), ver figura 5.5. El gráfico de embudo (figura 5.6) y la prueba de hipótesis para asimetría ($p=0.18$) descartan sesgo de publicación. En el análisis de influencia la remoción de cada estudio no modificó la significancia ni la dirección de la asociación.

5 estudios tenían información entre ser fumador y *no tener respuesta EULAR* comparado con paciente no fumadores. Se analizaron estos datos con un modelo de efectos aleatorios, uno de ellos (77) tenía información específica sobre el tratamiento suministrado durante el periodo de observación. 100 % de la heterogeneidad observada se debía al error de muestreo de cada estudio ($I^2=0\%$). El OR para *no tener respuesta EULAR* era mayor en el grupo de fumadores actuales comparado con los no fumadores; 1.85 (IC 95 % 1.40; 2.44), ver figura 5.7. El gráfico de embudo (figura 5.8) y la prueba de hipótesis para asimetría ($p=0.61$) descartan sesgo de publicación. En el análisis de influencia la remoción de cada estudio no modificó la significancia

ni la dirección de la asociación.

5.2. Erosión

8 estudios contenían información sobre la presencia o no de erosiones articulares en sujetos fumadores comparados con no fumadores. Se analizaron estos datos con un modelo restringido de estimador de máxima verosimilitud. 5 de estos estudios evaluaron la asociación entre tener o no erosiones según el consumo de cigarrillo, los 3 restantes evaluaron esta proporción según la categorización mas baja de la escala de erosión evaluada (i.e. Larssen y Sharp van der Heijde). OR para presentar erosión no fue significativo; OR 0.90 (IC 95 % 0.70; 1.17 $I^2=46.03$ %) ver figura 5.9. Se descartó asimetría de los hallazgos, figura 5.10 ($p=02$). En el análisis de influencia la remoción de cada estudio no modificó la significancia ni la dirección de la asociación.

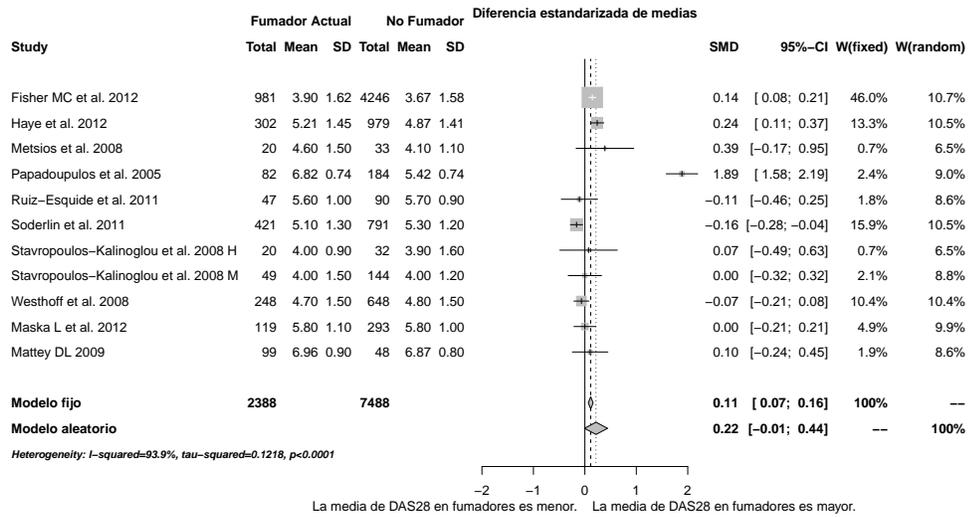


Figura 5.1: Forest plot: Meta-análisis medias de DAS28

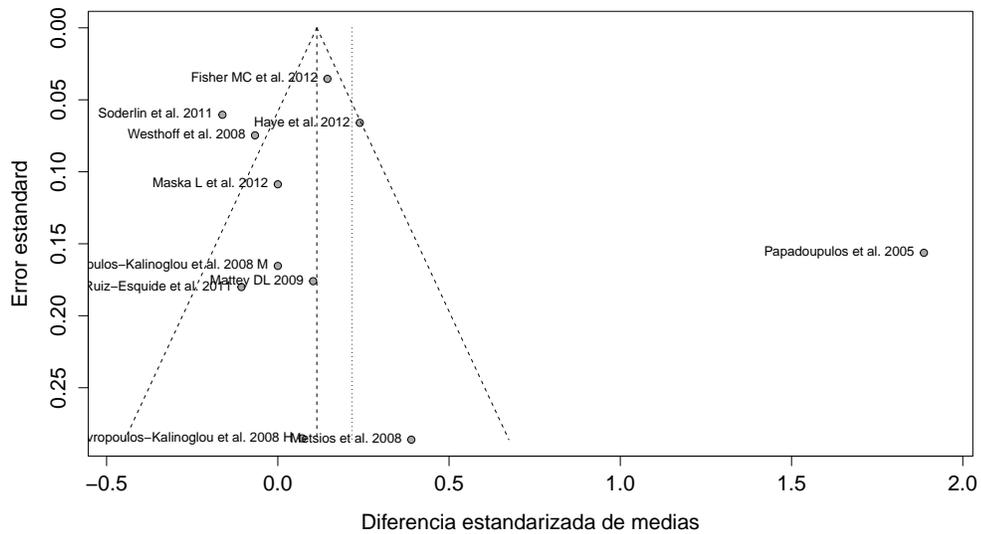


Figura 5.2: Funnel plot: Meta-análisis medias de DAS28

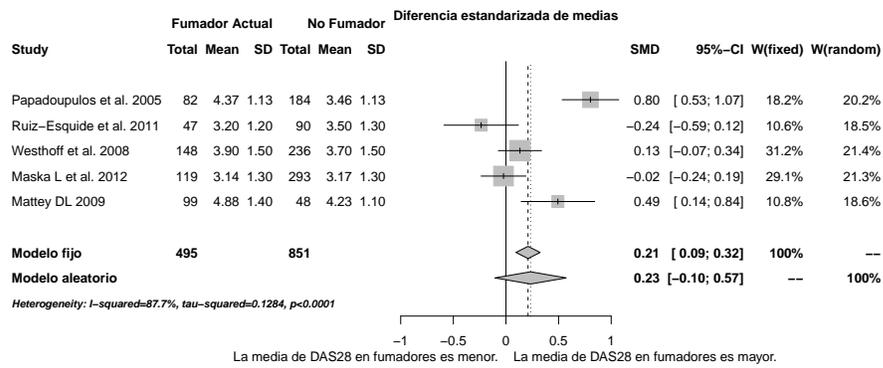


Figura 5.3: Forest plot: Meta-análisis medias de DAS28 en evaluación final

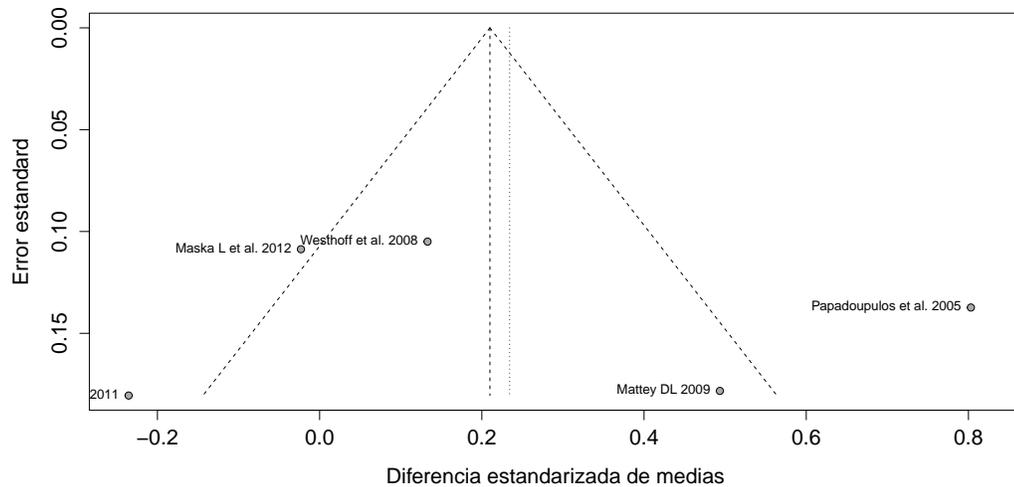


Figura 5.4: Funnel plot: Meta-análisis medias de DAS28 en evaluación final

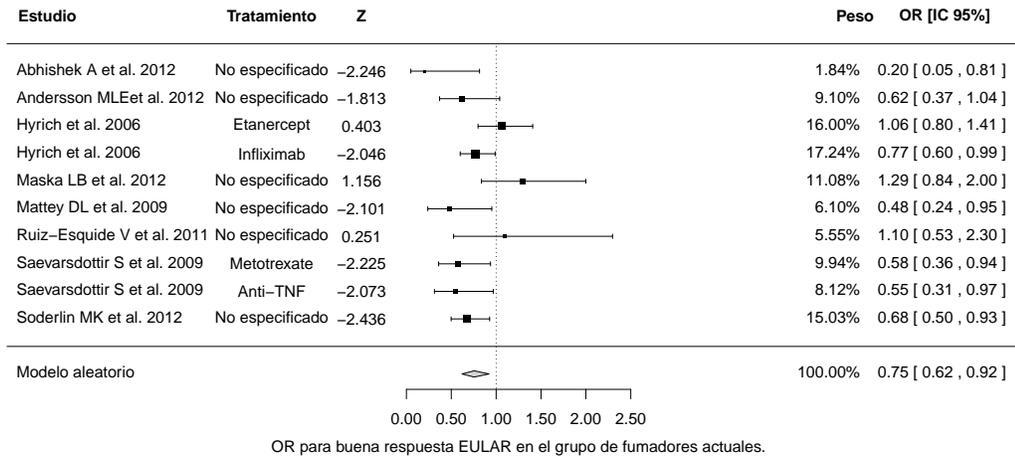


Figura 5.5: Forest plot: Meta-análisis medias de respuesta a tratamiento según los criterios EULAR

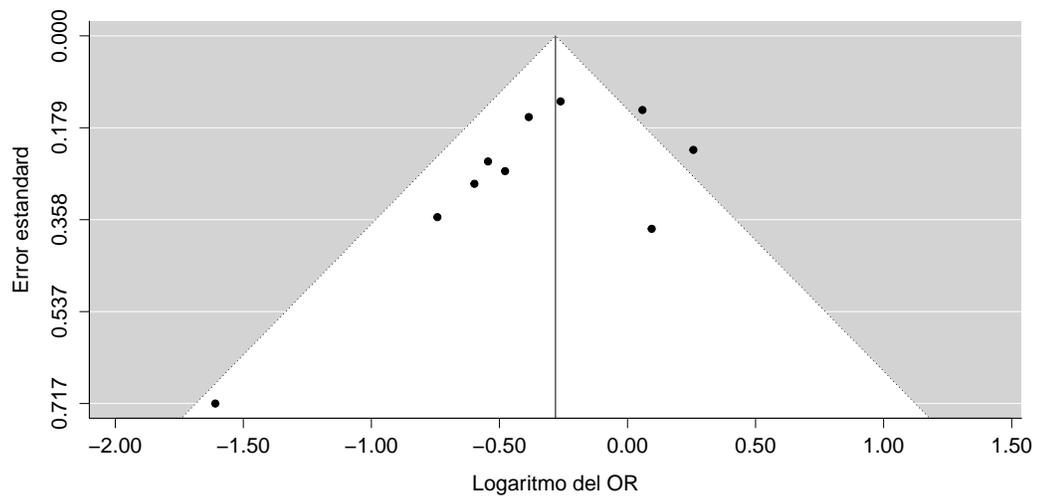


Figura 5.6: Funnel plot: Meta-análisis de respuesta a tratamiento según los criterios EULAR

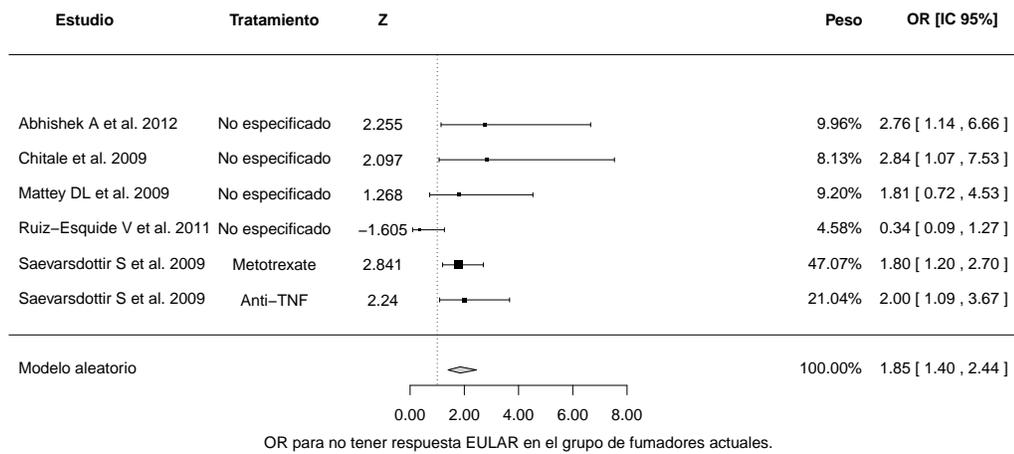


Figura 5.7: Forest plot: Meta-análisis de respuesta a tratamiento según los criterios EULAR

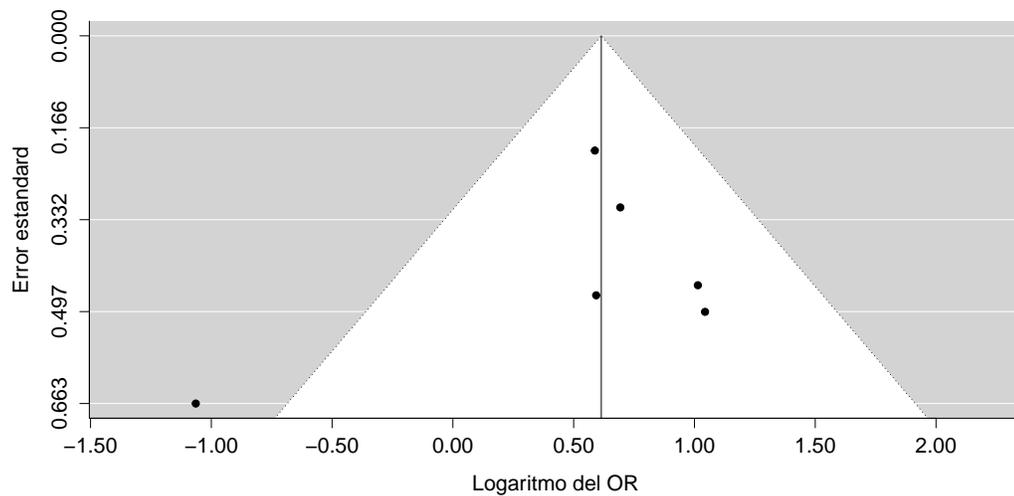


Figura 5.8: Funnel plot: Meta-análisis de respuesta a tratamiento según los criterios EULAR

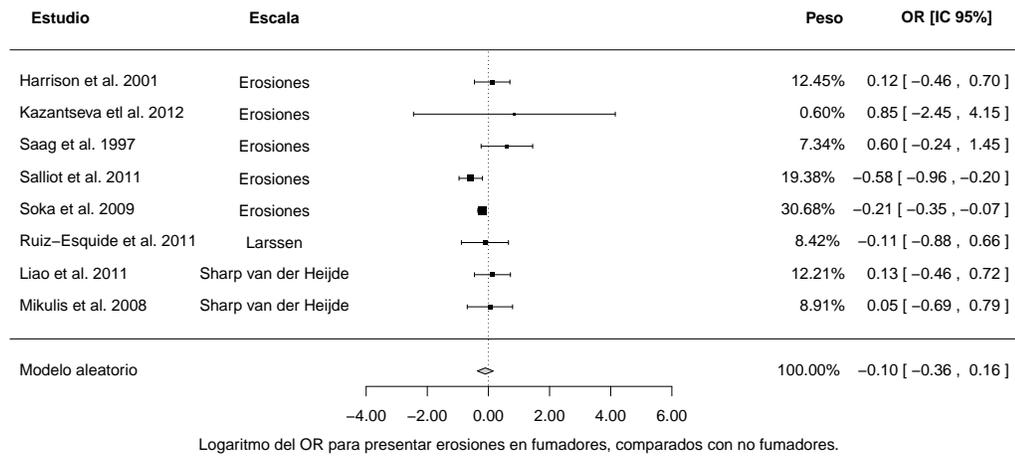


Figura 5.9: Forest plot: Meta-análisis de OR para presencia de erosiones articulares

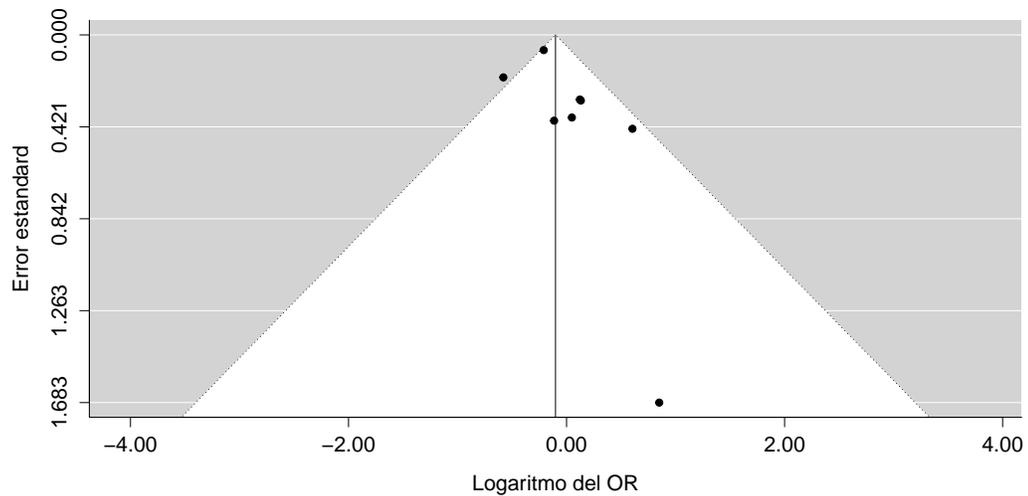


Figura 5.10: Funnel plot: Meta-análisis de OR para presencia de erosiones articulares

Capítulo 6

Discusión

Los resultados de este trabajo soportan la noción de que el cigarrillo, no solamente juega un papel importante en el desarrollo de la AR, sino que también puede tener un efecto sobre la actividad de la enfermedad, especialmente sobre la respuesta a tratamiento. El tabaquismo tiene múltiples efectos adversos para la salud y en muchas enfermedades es un factor de riesgo y un factor agravante, para nuestro conocimiento esta es la primera revisión que estudia el efecto del consumo de cigarrillo en la actividad de una EAI.

En el análisis de diferencia de medias de DAS28, no se observó una influencia del cigarrillo en la actividad de la enfermedad, con un alta heterogeneidad en los hallazgos, en parte debido a la inclusión de el artículo de *Papadoupulus et al.* al remover este artículo de el análisis el I^2 se reducía a 72 %, sin alterarse la significancia. Los análisis subsecuentes en esta variable no modificaron la significancia del modelo.

La respuesta a tratamiento esta asociada al consumo actual de cigarrillo, los pacientes fumadores tienen menor probabilidad de encontrarse en la categoría de *buena respuesta EULAR* después de un periodo de observación determinado y analizando la asociación con *pobre respuesta EULAR* ser fumador aumenta la probabilidad de un pobre desenlace. La heterogeneidad dada por diferencias en el efecto de estos hallazgos fue moderada en el análisis de *buena respuesta EULAR* y nula en el de *pobre respuesta EULAR*, esto sumado a la baja probabilidad de sesgo de publicación soportan los hallazgos de este estudio.

No se encontró relación entre tabaquismo y presencia de erosión en los estudios

reportados. Los hallazgos en este análisis tenían baja heterogeneidad debida una diferencia en los resultados de estudios y el sesgo de publicación se descartó con los análisis realizados.

El efecto del tabaquismo sobre la respuesta a tratamiento puede deberse a los cambios en el metabolismo de medicamentos inducidos por la nicotina y otros componentes del humo de cigarrillo. Así como se ha observado en otros tratamientos inmunomoduladores como los antimalaricos (78), en los que el consumo de cigarrillo disminuye la eficacia del tratamiento en pacientes con lupus discoide. Otro mecanismo plausible es la asociación del tabaquismo con fenotipos de enfermedad que representan un cluster mayor severidad; el tabaquismo se asocia con AR con ACPA y altos títulos de FR(1), los ACPA se asocian a una pobre respuesta a tratamiento, especialmente anti-TNF(79), y los títulos altos de FR están asociados a pobre respuesta clínica a tratamiento(80). La elevación de citoquinas inflamatorias entre ellas el TNF- α puede ser responsable de la asociación estudiada, esta alteración se ha observado en población de fumadores en los que hay un efecto dosis respuesta entre el tabaquismo y el tono de citoquinas inflamatorias (81), de manera específica este fenómeno se observa como un aumento en la producción de TNF- α en los linfocitos T de pacientes fumadores con AR(82).

El tabaquismo puede afectar la adherencia a tratamiento inmunomodulador por su efecto en la percepción de dolor. La nicotina es un analgésico que durante la exposición inicial reduce la nocicepción(83) y tiene efectos a largo plazo en la respuesta al dolor, en fumadores la respuesta a dolor isquémico se encuentra alterada por mecanismos maladaptativos que impiden una adecuada respuesta en el eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal frente a situaciones de estrés(84), en el caso de tratamiento de AR estos mecanismos podrían disminuir la necesidad en paciente de un manejo inmunomodulador constante, empeorando sus desenlaces a largo plazo.

Por el tipo de estudios analizados cabe anotar que la relación entre tabaquismo y pobre respuesta a tratamiento no se trata de una asociación causal. El estado de fumador actual puede ser un subrogado de aspectos demográficos y emocionales del paciente que pueden inferir en la respuesta a tratamiento por pobre adherencia o pueden afectar la escala de valoración global por pobre resiliencia del paciente(85) o la presencia de síntomas depresivos(86).

Esta revisión expone de manera objetiva la interacción entre el hábito de ser fumador y la actividad de la enfermedad; aunque no existe una asociación con la presencia de erosiones, el tabaquismo tiene una relación con la actividad de la enfermedad especialmente con la respuesta a tratamiento. Los resultados actuales son útiles para respaldar la información brindada por el personal de salud a sujetos fumadores con AR, incluso ante el riesgo de una respuesta a tratamiento alterada, en este grupo de pacientes sería aconsejable no iniciar tratamiento antes de recibir una asesoría para dejar el hábito de fumar.

Apéndice A

Código

Apéndice B

Figuras

Pregunta	--	-	-/+	+	++	
No plausible	<input type="checkbox"/>	Plausible				
Baja calidad del experimento	<input type="checkbox"/>	Alta calidad del experimento				
OR < 1	<input type="checkbox"/>	OR > 20				
No consistente	<input type="checkbox"/>	Consistente				
No específico	<input type="checkbox"/>	Específico				
Sin relacin temporal	<input type="checkbox"/>	Con relacin temporal				
Incoherente	<input type="checkbox"/>	Cohoerente				

Figura B.1: Questionario criterios de Bradford-Hill

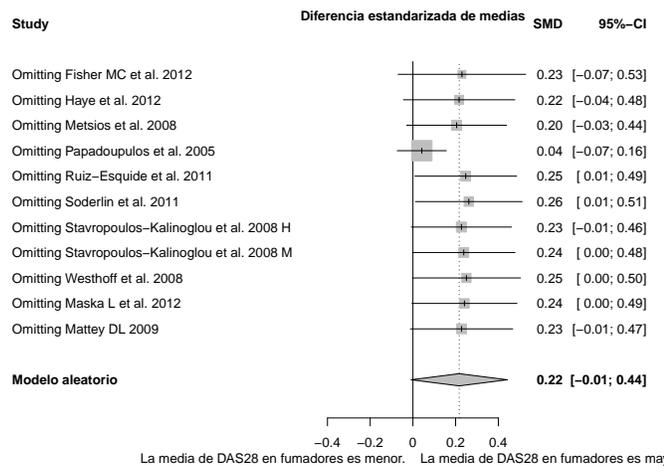


Figura B.2: Gráfico de influencia: Meta-análisis medias de DAS28 en evaluación inicial

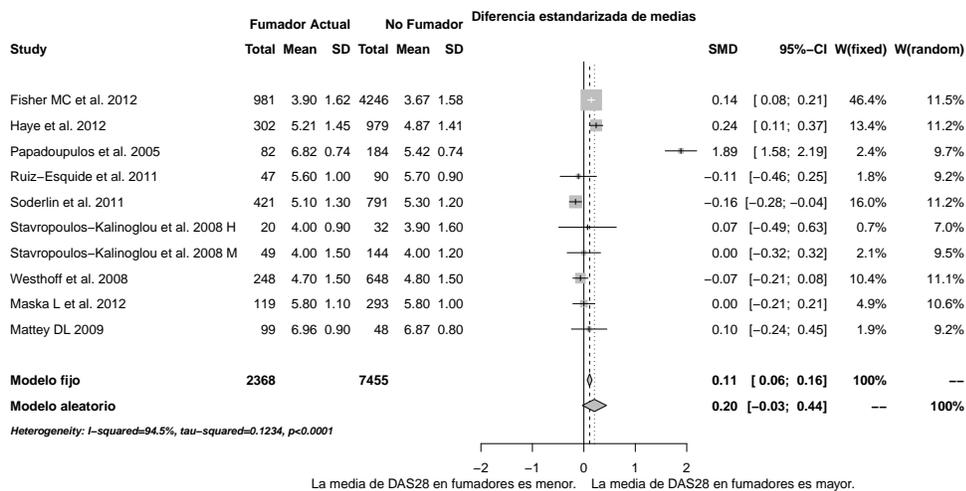


Figura B.3: Forest plot: análisis de estudios con fuerza de asociación alta

Bibliografía

1. D. Sugiyama *y col.*, *Annals of the rheumatic diseases* **69**, 70-81 (2010).
2. J. Dani, *Molecular psychiatry* **8** (2003).
3. P. Hajek, L. F. Stead, R. West, M. Jarvis y T. Lancaster, *Cochrane Database Syst Rev* **1** (2009).
4. J. Amaya-Amaya *y col.*, *Immunologic research* **56**, 267-286 (2013).
5. F. Wolfe *y col.*, *Arthritis & Rheumatism* **37**, 481-494 (1994).
6. M. L. Sopori y W. Kozak, *Journal of neuroimmunology* **83**, 148-156 (1998).
7. M. Cross *y col.*, *Annals of the rheumatic diseases* **73**, 1316-1322 (2014).
8. N. Danchenko, J. Satia y M. Anthony, *Lupus* **15**, 308-318 (2006).
9. N. Montoya, L. Gómez, M. Vélez y D. Rosselli, *Revista Colombiana de Reumatología* **18**, 26-33 (2011).
10. M. Ng *y col.*, *Jama* **311**, 183-192 (2014).
11. G. A. Giovino *y col.*, *The Lancet* **380**, 668-679 (2012).
12. T. van der Molen y S. Schokker, *Proceedings of the American Thoracic Society* **6**, 704-706 (2009).
13. G. Danaei, S. Vander Hoorn, A. D. Lopez, C. J. Murray y M. Ezzati, *The Lancet* **366**, 1784-1793 (2005).
14. R. Doll, R. Peto, J. Boreham e I. Sutherland, *British journal of cancer* **92**, 426-429 (2005).
15. Y. H. Yun *y col.*, *Cancer detection and prevention* **29**, 15-24 (2005).
16. K. K. Teo *y col.*, *The Lancet* **368**, 647-658 (2006).

17. N. H. Cho *y col.*, *Clinical endocrinology* **71**, 679-685 (2009).
18. K. J. Anstey, C. von Sanden, A. Salim y R. O'Kearney, *American journal of epidemiology* **166**, 367-378 (2007).
19. N. Pérez, R. Murillo, C. Pinzón y G. Hernández, *Rev Colomb de cancerol* **11**, 241-249 (2007).
20. K. Costenbader y E. Karlson, *Lupus* **15**, 737-745 (2006).
21. T. Maeno *y col.*, *The Journal of Immunology* **178**, 8090-8096 (2007).
22. A. M. Houghton, *Proceedings of the American Thoracic Society* **9**, 66 (2012).
23. P. G. Gibson, *Mediators of inflammation* **2013** (2013).
24. W. A. Pryor, K. Stone, L.-Y. Zang y E. Bermúdez, *Chemical research in toxicology* **11**, 441-448 (1998).
25. R. P. Tracy *y col.*, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **17**, 2167-2176 (1997).
26. M. Fröhlich *y col.*, *European heart journal* **24**, 1365-1372 (2003).
27. D. Edwards, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* **6**, 48-58 (2009).
28. E. A. Bermudez, N. Rifai, J. E. Buring, J. E. Manson y P. M. Ridker, *The American journal of cardiology* **89**, 1117-1119 (2002).
29. C. Spaulding, W. Guo y R. B. Effros, *Experimental gerontology* **34**, 633-644 (1999).
30. A. N. Vallejo, M. Schirmer, C. M. Weyand y J. J. Goronzy, *The Journal of Immunology* **165**, 6301-6307 (2000).
31. M. Vessey, L. Villard-Mackintosh y D. Yeates, *Contraception* **35**, 457-464 (1987).
32. N. Serra-Bonett y M. A. Rodríguez, *Rheumatology international* **31**, 567-572 (2011).
33. Z. Baka, E. Buzás, G. Nagy *y col.*, *Arthritis Research and Therapy* **11**, 238 (2009).
34. A. Willemze *y col.*, *Arthritis & Rheumatism* **63**, 1823-1832 (2011).

35. G. Madretsma *y col.*, *Immunopharmacology* **35**, 47-51 (1996).
36. S. Kobayashi *y col.*, *Rheumatology* **47**, 1317-1322 (2008).
37. M. Shizu *y col.*, *Journal of Interferon & Cytokine Research* **28**, 509-522 (2007).
38. A. Tamaki *y col.*, *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **27**, 407-407 (2004).
39. C. L. Too *y col.*, *Arthritis Res Ther* **14**, R89 (2012).
40. L. Padyukov, C. Silva, P. Stolt, L. Alfredsson y L. Klareskog, *Arthritis & Rheumatism* **50**, 3085-3092 (2004).
41. E. W. Karlson *y col.*, *Annals of the rheumatic diseases* **69**, 54-60 (2010).
42. D. Lee *y col.*, *Annals of the rheumatic diseases* **68**, 201-208 (2009).
43. D. L. Matthey *y col.*, *Arthritis Care & Research* **47**, 403-407 (2002).
44. N. Papadopoulos *y col.*, *Clinical and experimental rheumatology* **23**, 861 (2005).
45. B.-M. Nyhäll-Wåhlin, L. T. Jacobsson, I. F. Petersson y C. Turesson, *Annals of the rheumatic diseases* **65**, 601-606 (2006).
46. A. Schattner, *Annals of internal medicine* **154**, JC3-13 (2011).
47. V. Manfredsdottir *y col.*, *Rheumatology* **45**, 734-740 (2006).
48. V. Vesperini *y col.*, *Arthritis care & research* **65**, 1899-1906 (2013).
49. V. Ruiz-Esquide *y col.*, *The Journal of rheumatology* **38**, 2536-2539 (2011).
50. U. N. L. of Medicine, *Fact Sheet MEDLINE* (2004; <http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/medline.html>).
51. E. BV, *About Embase* (2014; <http://www.elsevier.com/online-tools/embase/about>).
52. M. E. Suarez-Almazor, E. Belseck, J. Homik, M. Dorgan y C. Ramos-Remus, *Controlled clinical trials* **21**, 476-487 (2000).
53. C. Ramos-Remus, M. Suarez-Almazor, M. Dorgan, A. Gomez-Vargas y A. S. Russell, *The Journal of rheumatology* **21**, 1912-1921 (1994).
54. G. Wells *y col.*, *Annals of the rheumatic diseases* **68**, 954-960 (2009).
55. S. Boini y F. Guillemin, *Annals of the rheumatic diseases* **60**, 817-827 (2001).

56. J. T. Sharp, M. D. Lidsky, L. C. Collins y J. Moreland, *Arthritis & Rheumatism* **14**, 706-720 (1971).
57. J. T. Sharp y col., *Arthritis & Rheumatism* **28**, 16-24 (1985).
58. E. P. Nance Jr y col., *Investigative radiology* **21**, 922-927 (1986).
59. H. K. Genant, *The American journal of medicine* **75**, 35-47 (1983).
60. H. K. Genant y col., *Arthritis & Rheumatism* **41**, 1583-1590 (1998).
61. D. Van der Heijde, *The Journal of Rheumatology* **26**, 743-745 (1999).
62. A. Larsen, K. Dale y M. Eek, *Acta radiologica: diagnosis* **18**, 481-491 (1977).
63. D. Scott, D. Houssien y L. Laasonen, *Rheumatology* **34**, 56-56 (1995).
64. R. Rau, S. Wassenberg, G. Herborn, G. Stucki y A. Gebler, *The Journal of rheumatology* **25**, 2094-2107 (1998).
65. D. M. van der Heijde, *Baillière's clinical rheumatology* **10**, 435-453 (1996).
66. S. Lozano-Calderón, S. Anthony y D. Ring, *The Journal of hand surgery* **33**, 525-538 (2008).
67. J. Higgins, S. G. Thompson, J. J. Deeks y D. G. Altman, *Bmj* **327**, 557-560 (2003).
68. M. Egger, G. D. Smith, M. Schneider y C. Minder, *Bmj* **315**, 629-634 (1997).
69. D.-G. D. Chen y K. E. Peace, *Applied Meta-analysis with R* (CRC Press, 2013).
70. I. Castrejón y col., *Clinical & Experimental Rheumatology* **26**, 769 (2008).
71. A. Tamhane y col., *The Journal of rheumatology* **40**, 1812-1822 (2013).
72. R Core Team, *R: A Language and Environment for Statistical Computing*, R Foundation for Statistical Computing (Vienna, Austria, 2014), <http://www.R-project.org/>.
73. G. Schwarzer, *meta: Meta-Analysis with R*, R package version 3.7-1, <http://CRAN.R-project.org/package=meta>.
74. W. Viechtbauer, *Journal of Statistical Software* **36**, 1-48 (2010).
75. *Resolución 8430 de 1993 Ministerio de Salud* (1993; <http://www.minsalud.gov.co/normatividad/resolucion%208430%20de%201993.pdf>).

76. K. L. Hyrich, K. D. Watson, A. J. Silman, D. P. Symmons *y col.*, *Rheumatology* **45**, 1558-1565 (2006).
77. S. Saevarsdottir *y col.*, *Arthritis & Rheumatism* **63**, 26-36 (2011).
78. P. Rahman, D. Gladman *y* M. Urowitz, *The Journal of rheumatology* **25**, 1716-1719 (1998).
79. Y. Braun-Moscovici *y col.*, *The Journal of rheumatology* **33**, 497-500 (2006).
80. F. Bobbio-Pallavicini *y col.*, *Annals of the rheumatic diseases* **66**, 302-307 (2007).
81. W. Cozen *y col.*, *Journal of clinical immunology* **24**, 617-622 (2004).
82. J. Glossop, P. Dawes *y* D. Matthey, *Rheumatology* **45**, 1223-1229 (2006).
83. C. T. Simons *y col.*, *Neuroscience letters* **389**, 71-76 (2005).
84. S. S. Girdler *y col.*, *Pain* **114**, 372-385 (2005).
85. G. A. Bonanno, S. Galea, A. Bucciarelli *y* D. Vlahov, *Journal of consulting and clinical psychology* **75**, 671 (2007).
86. E. Goodman *y* J. Capitman, *Pediatrics* **106**, 748-755 (2000).