



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

Características epidemiológicas de una gran cohorte de pacientes con enfermedades mediadas por mecanismos inmunes

Tesis doctoral presentada por Ana Carolina Díaz Mendoza

Licenciada en Medicina y Cirugía, por la que opta al grado de Doctor

Universidad Autónoma de Barcelona

Programa de doctorado en Medicina, Departamento de Medicina.

Directores de la Tesis Doctoral: Dra. María López Lasanta, Prof. Sara Marsal Barril

Tutor de la Tesis Doctoral: Prof. Vincent Fonollosa Pla

Curso Académico 2018

María López Lasanta, Facultativo Especialista en Reumatología de la Sección de Reumatología, Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Sara Marsal Barril, Profesora asociada del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de la Sección de Reumatología, Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Vicent Fonollosa Pla, Consultor Senior de Medicina Interna y Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona.

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado “**Análisis epidemiológico de una gran cohorte de pacientes con enfermedades mediadas por mecanismos inmunes** ” realizado por la licenciada en Medicina y Cirugía y especialista en Reumatología **Ana Carolina Díaz Mendoza** y dirigida por los firmantes, reúne todos los requisitos científicos y formales para su lectura y defensa como tesis para acceder al grado de Doctor en Medicina.

Para que conste a todos los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Barcelona, a 27 de julio de 2018

Ana Carolina Díaz Mendoza

María López Lasanta

Sara Marsal Barril

Vicent Fonollosa Pla

Agradecimientos

La realización de esta tesis doctoral ha sido el esfuerzo de un largo trabajo que ha requerido del esfuerzo y colaboración de muchas personas sin las cuales el objetivo no se hubiera cumplido.

Así pues, quiero agradecer especialmente a mis directoras de tesis la Dra. María López Lasanta y a la Dra. Sara Marsal por el esfuerzo realizado en la realización, revisión, discusión y supervisión de este trabajo. Se que la tesis no hubiera sido posible sin su voluntad para la enseñanza y su apoyo en la culminación de este proyecto, mi agradecimiento y reconocimiento por siempre. Me gustaria agradecer en especial a la Dra.López Lasanta su dedicación, confianza y la amistad que ha demostrado durante todo este tiempo.

Esta tesis doctoral es el resultado de un gran trabajo colaborativo realizado en todos los centros participantes en el marco del Proyecto PSE "IMID kit". Me gustaria agradecer su participación en la inclusión de pacientes y datos epidemiológicos asociados si la cual este proyecto no se hubiera podido llevar a cabo. Todo esto además, no hubiera sido posible sin la colaboración desinteresada de los pacientes, a quienes va dirigido este estudio.

Agradezco también a mis compañeras de residencia de Reumatología por los años de compañerismo vivido durante mi estancia en Barcelona, siempre tendrán un lugar especial en mis recuerdos de esa hermosa ciudad.

A cada uno los adjuntos y personal de la Sección de Reumatología del Hospital Vall d'Hebron con los que tuve la oportunidad de compartir y aprender, agradezco sus invaluable enseñanzas y su paciencia.

A las personas del Grup de Recerca de Reumatología, sin su ayuda, apoyo y compañerismo este trabajo no se hubiera completado y en especial a Arnald Alonso, que ha tenido una implicación directa y constante en el análisis e interpretación de los datos del presente proyecto.

Especial agradecimiento a mi esposo José, mi compañero de ruta, por ser un apoyo vital en este proceso sin el cual no hubiera podido salir adelante, gracias a su ayuda, paciencia, compañerismo y cariño he logrado alcanzar este y otros objetivos en mi vida, para el todo mi agradecimiento y amor. A mi pequeño hijo Andrés y a mi hija en camino, por convertirse en el motor de mi vida, la razón de mis mas grandes alegrías y por hacerme sentir plena. A mi familia mis padres Ramón y Silvia y a mis hermanos Isaac y Abraham por apoyarme en todas las decisiones de mi vida e impulsarme a seguir adelante, especialmente a mi hermano Ramón, ejemplo de fortaleza y perseverancia, sin todos ellos no sería quien soy, gracias por su amor.

A mis hijos

ABREVIATURAS

ACR American College of Rheumatology

AR Artritis Reumatoide

Aps Artritis Psoriásica

AINES Anti-Inflamatorios No Esteroideos

ASAS Assessment of Spondyloarthritis International Society Ankylosing

BASDAI Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity index

BASFI Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

DAS Disease Activity Score

CDAI Clinical Disease Activity Index

EULAR European League Against Rheumatism

FAME Fármacos Modificadores de la Enfermedad

HLA Human Leukocyte Antigen

IMC Índice De Masa Corporal

LT y LB Linfocito T y B

LES Lupus Eritematoso Sistémico

LFN Leflunomida

MTX Metotrexato

SER Sociedad Española de Reumatología

SNPs Single Nucleotide Polymorphisms

SDAI Simplified Disease Activity Index

TNF Tumor Necrosis Factor

Análisis epidemiológico de una gran cohorte de pacientes con enfermedades mediadas por mecanismos inmunes

OBJETIVOS: El objetivo del presente proyecto ha sido describir las características epidemiológicas de una gran cohorte de pacientes representativos de la población española con enfermedades mediadas por mecanismos inmunes como son la Artritis Reumatoide (AR), la Artritis Psoriásica (Aps) y el Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

MATERIAL Y METODOS: Se trata de un estudio transversal, descriptivo, comparativo y multicéntrico en el que han participado más de 90 centros pertenecientes al Sistema Nacional de Salud (SNS). Los pacientes incluidos en el presente proyecto fueron seleccionados en el marco del Proyecto Científico-Tecnológico Singular y Estratégico del Plan Nacional de Biotecnología "Desarrollo de un kit diagnóstico para las enfermedades mediadas por mecanismos inmunes, IMID-Kit" (PSE-10000-2006-6/PSE-10000-2008-9). Como grupo control se incluyeron sujetos sanos hipernormales para las enfermedades IMID procedentes del Banco Nacional de ADN (Salamanca). Para la obtención de los datos se utilizó el cuestionario epidemiológico elaborado por el Banco Nacional de ADN en el que se registran entre otros, datos relativos a la edad, género, peso, altura, estilo de vida y nivel de estudios.

RESULTADOS: En el presente trabajo se han incluido un total de 4.199 pacientes (AR n= 2.136; Aps n= 1.204; LES n=859) y 1.534 controles sanos. Entre los pacientes con AR y LES se observó un predominio del género femenino (77%; 92,8%) con un valor de la media de la edad de 60 y 45 años respectivamente. Se observó un predominio del género masculino (52,8%) entre los pacientes con Aps con un valor de la media de edad de 52 años. El IMC fue de 26,22, 30 y 25,28 entre los pacientes con AR, Aps y LES. El porcentaje de pacientes con estudios superiores fue del 11,7% en la AR, 15% en la Aps y 22,58% en LES. La mayoría de los pacientes con AR y LES eran amas de casa (43%; 35%) mientras que los pacientes con APs eran trabajadores por cuenta ajena (29%). El valor de la media del consumo de café/te fue de $1,4 \pm 1,2$, $1,7 \pm 1,3$, $1,4 \pm 1,3$ tazas al día en los pacientes con AR, Aps y LES respectivamente. El porcentaje de fumadores activos fue del 20,2%, 23,4% y 29,2% entre los pacientes con AR, Aps y LES. En los pacientes con AR el valor medio del número de hijos era de $2,29 \pm 1,15$. En los pacientes con Aps, un valor medio de $2,09 \pm 1,01$ hijos y en los pacientes con LES $1,9 \pm 0,9$ hijos. En relación al análisis comparativo se observó que el valor de la media del IMC, consumo medio de café/te, consumo de alcohol y el porcentaje de pacientes que realizaba ejercicio de forma habitual era inferior entre los pacientes con AR en relación a los controles; En los pacientes con Aps y LES el porcentaje de pacientes que realizaban una actividad física, consumo de café/te, consumo de alcohol fue inferior de forma estadísticamente significativa en relación al grupo control.

CONCLUSIONES: El presente estudio ha permitido describir las características epidemiológicas de una gran cohorte de pacientes con AR, Aps y LES representativa de la población española. Se han estudiado un elevado número de variables epidemiológicas, algunas de ellas no reportadas previamente en la literatura.

Epidemiological analysis of a large cohort of patients with immunomediated inflammatory disease

OBJECTIVES: To describe the epidemiological characteristics of a large cohort of patients representative of the Spanish population with immune mediated diseases such as Rheumatoid Arthritis (RA), Psoriatic Arthritis (PsA) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE).

METHODS: A cross-sectional, descriptive, comparative and multicenter study it's performed. In this study have participated more than 90 hospitals belonging to the National Health System (SNS). The patients included in the present project were selected within the framework of the Singular and Strategic Scientific-Technological Project of the National Biotechnology Plan "Development of a diagnostic kit for immune mediated diseases, IMID-Kit" (PSE-10000-2006- 6 / PSE-10000-2008-9). The control group included healthy hyper-normal subjects for IMID diseases from the National DNA Bank (Salamanca). Data about age, gender, weight, height, lifestyle and educational level was obtained from a self-administered questionnaire prepared by the National DNA Bank.

RESULTS: A total of 4,199 patients were included (RA n = 2,136, PsA n = 1,204, SLE n = 859) along with 1,534 healthy controls. Among the patients with RA and SLE, a predominance of the female gender was observed (77%, 92.8%) with a mean age of 60 and 45 years respectively. A predominance of males was observed (52.8%) among patients with PsA with a mean age of 52 years. The BMI was 26.22, 30 and 25.28 among the patients with RA, PsA and SLE. Higher education studies were observed in 11.7% of patients with RA, 15% of patients with PsA and 22.58% of patients with SLE. Most of patients with RA and SLE were housewives (43%, 35%) while patients with PsA were employed (29%). The mean coffee / tea consumption was 1.4 ± 1.2 / 1.7 ± 1.3 / 1.4 ± 1.3 cups per day in patients with RA, PsA and SLE respectively. The percentage of active smokers was 20.2%, 23.4% and 29.2% among patients with RA, PsA and SLE. Patients with RA had 2.29 ± 1.15 children. Patients with PsA had 2.09 ± 1.01 children and patients with SLE had 1.9 ± 0.9 children. In the comparative analysis, the average BMI, average coffee / tea consumption, alcohol consumption and the percentage of patients who exercised regularly was lower among the RA than the healthy controls; patients with PsA and SLE who performed physical activity, coffee / tea consumption, alcohol consumption was statistically significantly lower than the healthy controls.

CONCLUSIONS: The present study has allowed to describe the epidemiological characteristics of a large cohort of patients with RA, PsA and SLE representative of the Spanish population. A number of epidemiological variables have been studied, some of them not previously reported in the literature.

A1 ABREVIATURAS

A2 RESUMEN

INTRODUCCIÓN	1
1 Enfermedades inflamatorias mediadas por mecanismos inmunes (Immune Mediated Inflammatory Disease, IMIDs)	3
1.1 Artritis Reumatoide.....	4
1.1.1 Concepto y epidemiología.....	4
1.1.2 Etiología.....	5
1.1.3 Patogénesis.....	6
1.1.4 Manifestaciones clínicas.....	7
1.1.5 Diagnóstico.....	10
1.1.6 Tratamiento.....	12
1.1.7 Mortalidad y comorbilidades.....	19
1.2 Artritis Psoriásica.....	19
1.2.1 Concepto y epidemiología.....	19
1.2.2 Etiología.....	20
1.2.3 Patogénesis.....	22
1.2.4 Manifestaciones clínicas.....	23
1.2.5 Diagnóstico.....	25
1.2.6 Tratamiento.....	27
1.2.7 Mortalidad y comorbilidades.....	32
1.3 Lupus Eritematoso Sistémico.....	33
1.3.1 Concepto y epidemiología.....	33
1.3.2 Etiología.....	34
1.3.3 Patogénesis.....	37
1.3.4 Manifestaciones Clínicas.....	37
1.3.5 Diagnóstico.....	39
1.3.6 Tratamiento.....	41
1.3.7 Mortalidad y morbilidad.....	46
2 Variables epidemiológicas de las IMIDs	47
2.1 Peso.....	47
2.1.1 Artritis Reumatoide.....	50
2.1.2 Artritis Psoriásica.....	51
2.1.3 Lupus Eritematoso Sistémico.....	52
2.2 Café y té.....	53
2.2.1 Artritis Reumatoide.....	54
2.2.2 Artritis Psoriásica.....	55
2.2.3 Lupus Eritematoso Sistémico.....	56
2.3 Hábito Tabaquico.....	56
2.3.1 Artritis Reumatoide.....	58
2.3.1.1 Tabaco y riesgo de desarrollar Artritis Reumatoide:.....	58
2.3.1.2 Tabaco y actividad de la enfermedad/curso clínico en la Artritis Reumatoide.....	62
2.3.2 Artritis Psoriásica.....	63
2.3.3 Lupus Eritematoso Sistémico.....	64
2.4 Hábito enólico.....	65

2.4.1	Artritis Reumatoide.....	66
2.4.2	Artritis Psoriásica	67
2.4.3	Lupus Eritematoso Sistémico	68
2.5	Variables Socioeconómicas	69
2.5.1	Artritis Reumatoide.....	69
2.5.2	Artritis Psoriásica	71
2.5.3	Lupus Eritematoso Sistémico	71
2.6	Variables Demográficas y Geográficas	72
2.6.1	Artritis Reumatoide.....	72
2.6.2	Artritis Psoriásica	74
2.6.3	Lupus Eritematoso Sistémico	76
2.7	Fertilidad	77
2.7.1	Artritis Reumatoide.....	77
2.7.2	Artritis Psoriásica	79
2.7.3	Lupus Eritematoso Sistémico	80
OBJETIVOS		83
1	Objetivo principal	85
2	Objetivos secundarios	85
MATERIAL Y MÉTODOS.....		87
1	Diseño del estudio	89
2	Proyecto PSE “IMID Kit”	89
2.1	Definición, objetivos y estructura	89
2.2	IMID-Biobank	91
2.3	Pacientes IMID y datos asociados	92
2.4	Sujetos control	93
2.5	Situación actual del IMID- <i>Biobank</i>	94
3	Sujetos de estudio.....	96
3.1	Pacientes IMID	96
3.2	Proceso de inclusión de pacientes	96
3.3	Criterios de inclusión y exclusión	98
4	Variables a estudio.....	100
5	Análisis estadístico.....	101
6	Aspectos éticos	102
7	Obtención del consentimiento informado y datos asociados.....	103
8	Funciones de la doctoranda	103
9	Plan de Trabajo	106
RESULTADOS		107
1	Controles	109
1.1	Análisis descriptivo de los controles	109
1.1.1	Variables antropomórficas.....	109
1.1.2	Actividad física	109
1.1.3	Variables socioeconómicas	110

1.1.4	Hábitos tóxicos.....	113
2	Artritis Reumatoide	115
2.1	Análisis descriptivo de los pacientes con Artritis Reumatoide.....	115
2.1.1	Variables antropomórficas	115
2.1.2	Actividad física	115
2.1.3	Variables socioeconómicas	116
2.1.4	Hábitos tóxicos.....	119
2.2	Análisis comparativo de los pacientes con Artritis Reumatoide y controles sanos	120
2.2.1	Variables antropomórficas.....	121
2.2.2	Actividad física	121
2.2.3	Variables socioeconómicas	122
2.2.4	Hábitos tóxicos.....	123
3	Artritis Psoriásica	125
3.1	Análisis descriptivo de la Artritis Psoriásica	125
3.1.1	Variables antropomórficas.....	125
3.1.2	Actividad física	125
3.1.3	Variables socioeconómicas	126
3.1.4	Hábitos tóxicos.....	128
3.2	Análisis comparativo de los pacientes con Artritis Psoriásica y controles	131
3.2.1	Variables antropomórficas.....	131
3.2.2	Actividad física	132
3.2.3	Variables socioeconómicas	132
3.2.4	Hábitos tóxicos.....	133
4	Análisis comparativo de Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica	136
4.1	Variables antropomórficas.....	136
4.2	Actividad física	136
4.3	Variables socioeconómicas	137
4.4	Hábitos tóxicos.....	138
5	Lupus Eritematoso Sistémico.....	141
5.1	Análisis descriptivo de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico	141
5.1.1	Variables antropomórficas.....	141
5.1.2	Actividad física	141
5.1.3	Variables socioeconómicas	142
5.1.4	Hábitos tóxicos.....	145
5.2	Análisis comparativo de casos y controles de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico	147
5.2.1	Variables antropomórficas.....	147
5.2.2	Actividad física	148
5.2.3	Variables socioeconómicas	148
5.2.4	Hábitos tóxicos.....	149
DISCUSIÓN		151
1	Registros epidemiológicos internacionales.....	154
2	Registros en España	157

3	Artritis Reumatoide	158
3.1	Género, edad, IMC	160
3.1.1	Análisis descriptivo de los pacientes con Artritis Reumatoide.....	160
3.1.2	Análisis comparativo de pacientes con Artritis Reumatoide vs controles	162
3.2	Actividad física	162
3.2.1	Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Reumatoide	162
3.2.2	Análisis comparativo de pacientes con Artritis Reumatoide vs controles	163
3.3	Nivel educativo	164
3.3.1	Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Reumatoide	164
3.3.2	Análisis comparativo de pacientes con Artritis Reumatide vs controles	165
3.4	Ocupación y medio de transporte.....	166
3.4.1	Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Reumatoide	166
3.4.2	Análisis comparativo de pacientes con Artritis Reumatoide vs controles	167
3.5	Fertilidad	167
3.5.1	Analisis descriptivo de pacientes con Artritis Reumatoide	167
3.5.2	Análisis comparativo de pacientes con Artritis Reumatoide vs controles	168
3.6	Café y té	169
3.6.1	Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Reumatoide	169
3.6.2	Análisis comparativo de pacientes con Artritis Reumatoide vs controles	169
3.7	Hábito tabáquico.....	171
3.7.1	Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Reumatoide	171
3.7.2	Análisis comparativo de pacientes con Artritis Reumatoide vs controles	172
3.8	Hábito enólico	172
3.8.1	Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Reumatoide	172
3.8.2	Análisis comparativo de pacientes con Artritis Reumatoide vs controles	173
4	Artritis Psoriásica	174
4.1	Genero, edad, IMC	174
4.1.1	Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Psoriásica.....	174
4.1.2	Análisis comparativo de pacientes con Artritis Psoriásica vs controles	176
4.2	Actividad física	176
4.2.1	Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Psoriásica.....	176
4.2.2	Análisis comparativo de pacientes con Artritis Psoriásica vs controles	177
4.3	Nivel de estudios.....	178
4.3.1	Analisis descriptivo de pacientes con Artritis Psoriásica.....	178
4.3.2	Análisis comparativo de pacientes con Artritis Psoriásica vs controles	179
4.4	Ocupación y medio de transporte.....	179
4.4.1	Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Psoriásica.....	179
4.5	Fertilidad	180
4.5.1	Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Psoriásica.....	180
4.5.2	Análisis comparativo de pacientes con Artritis Psoriásica vs controles	181
4.6	Café y té	182
4.6.1	Análisis descriptivo de los pacientes con Artritis Psoriásica	182
4.6.2	Análisis comparativo de pacientes con Artritis Psoriásica vs controles	182
4.7	Hábito tabáquico.....	182
4.7.1	Análisis descriptivo de los pacientes con Artritis Psoriásica	182
4.7.2	Análisis comparativo de pacientes con Artritis Psoriasica vs controles	183

4.8	Hábito enólico	184
4.8.1	Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Psoriásica.....	184
4.8.2	Análisis comparativo de pacientes con Artritis Psoriásica vs controles	184
5	Artritis Reumatoide vs Artritis Psoriásica	185
5.1	Género, edad, IMC	186
5.2	Actividad Física.....	187
5.3	Nivel de estudios, ocupación y medio de transporte.....	187
5.4	Fertilidad	188
5.5	Café y te	189
5.6	Hábito tabáquico.....	189
5.7	Hábito enólico	190
6	Lupus Eritematoso Sistémico.....	190
6.1	Género, edad, IMC	191
6.1.1	Análisis descriptivo de los pacientes con LES.....	191
6.1.2	Análisis comparativo de los pacientes con LES vs controles	193
6.2	Actividad Física.....	193
6.2.1	Análisis descriptivo de los pacientes con LES.....	193
6.2.2	Análisis comparativo de pacientes con LES vs controles.....	195
6.3	Nivel de estudios.....	195
6.3.1	Análisis descriptivo de los pacientes con LES.....	195
6.3.2	Análisis comparativo de los pacientes con LES vs controles	196
6.4	Ocupación y medio de transporte.....	197
6.4.1	Análisis descriptivo de los pacientes con LES.....	197
6.4.2	Análisis descriptivo de los pacientes con LES.....	198
6.5	Fertilidad	199
6.5.1	Análisis descriptivo de los pacientes con LES.....	199
6.5.2	Análisis comparativo de los pacientes con LES vs controles	199
6.6	Café y té	200
6.6.1	Análisis descriptivo de pacientes con LES	200
6.6.2	Análisis comparativo de los pacientes con LES vs controles	200
6.7	Hábito tabáquico.....	200
6.7.1	Análisis descriptivo de pacientes con LES	200
6.7.2	Análisis comparativo de pacientes con LES vs controles.....	201
6.8	Hábito enólico	202
6.8.1	Análisis descriptivo de pacientes con LES	202
6.8.2	Análisis comparativo de pacientes con LES vs controles.....	202
	CONCLUSIONES	204
	ANEXOS.....	208
1	Anexo 1. Cuestionario Epidemiológico. Proyecto PSE IMID-Kit.	210
2	Anexo 2. Centros e investigadores colaboradores participantes en el proyecto PSE IMID-Kit, en la Comisión Clínica de Artritis Reumatoide, Artritis psoriásica y LES.....	213
	BIBLIOGRAFIA	216

INTRODUCCIÓN

1 Enfermedades inflamatorias mediadas por mecanismos inmunes (Immune Mediated Inflammatory Disease, IMIDs)

Las enfermedades inflamatorias mediadas por mecanismos inmunes (*Immune Mediated Inflammatory Disease, IMIDs*) son un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas de etiología desconocida, son enfermedades de alta prevalencia en la población en general (5-6 %), que tienen un marcado impacto en la calidad de vida de los individuos afectados y que se asocian a un elevado gasto socio-sanitario. Actualmente se considera que estas enfermedades tienen unos mecanismos fisiopatogénicos comunes, en base a unas similitudes genéticas, clínicas y terapéuticas. Las IMIDs son enfermedades muy heterogéneas desde un punto de vista clínico que pueden presentarse y evolucionar de forma muy variada. En las IMIDs, la desregulación del sistema inmune y un desequilibrio en la producción de determinadas citoquinas inflamatorias son fundamentales en su patogénesis (1).

En la mayoría de los casos, las IMIDs se asocian a una relativa sobreexpresión de determinadas citoquinas pro-inflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor alpha, TNF α*), la interleuquina 1 (*Interleukin 1, IL-1*) o la interleuquina 6 (*Interleukin 6, IL-6*), entre otras. Sin embargo, una baja expresión de citoquinas de acción anti-inflamatoria puede ser de igual importancia en la patogénesis de la enfermedad, como por ejemplo ocurre con la interleuquina 10 (*Interleukin 10, IL-10*) en la Enfermedad de Crohn (2). Las IMIDs son enfermedades complejas en las que participan tanto factores ambientales (i.e alcohol, tabaco, dieta) como genéticos que influyen no solo en su inicio sino en la evolución de la enfermedad (3). Las enfermedades más representativas que comprende este grupo de enfermedades son: el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), la Psoriasis (Ps), la Artritis Psoriásica (Aps), la Artritis Reumatoide (AR), la Colitis Ulcerosa y la Enfermedad de Crohn (1).

El concepto IMIDs permite una clasificación patogénica más que fenotípica de estas entidades así como el desarrollo de líneas de investigación comunes. En la última década, la incorporación de terapias biológicas diseñadas para actuar específicamente contra

dianas terapéuticas consideradas importantes en el proceso patogénico ha supuesto una mejora radical en el control de estas enfermedades. El desarrollo de estas terapias ha sido exponencial y actualmente, el médico especialista cuenta con un gran número de opciones terapéuticas a su alcance. Además del uso común de estos fármacos, todas ellas comparten un objetivo terapéutico similar que consiste en alcanzar el control máximo de la actividad inflamatoria y en la medida de lo posible la remisión clínica. De esta forma se consigue prevenir el daño tisular irreversible y mejorar la calidad de vida de los pacientes (4).

1.1 Artritis Reumatoide

1.1.1 Concepto y epidemiología

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica y autoinmune, caracterizada por una inflamación crónica de la membrana sinovial de las articulaciones diartrodiales (5). La incidencia y prevalencia de la AR en la población adulta varía según la población estudiada en función de factores etnogenéticos, socioeconómicos e infecciosos entre otros. Se estima que la prevalencia en la población mundial es de un 1% con una incidencia estimada entre 20-25 casos por 100.000 habitantes en los países del Norte América y de Europa (6).

La AR es una enfermedad que predomina en el sexo femenino y tiene un pico de incidencia máximo entre los 40-50 años de edad, aunque en los hombres se presenta de forma más tardía. La variación entre sexos oscila entre 3:1 a 4:1 según los diversos estudios (1). No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual el género afecta a la susceptibilidad para el desarrollo de la AR aunque se han identificado entre otros, factores hormonales como posibles desencadenantes de la enfermedad. En la cohorte SERA (*Studies of the Etiology of Rheumatoid Arthritis*) el uso de anticonceptivos se asoció a una disminución del riesgo de AR seropositiva independientemente de la edad, el nivel de estudios y el hábito tabáquico (7). Este hallazgo puede indicar que las hormonas u otros factores asociados al uso de anticonceptivos podrían actuar en etapas iniciales de la

enfermedad produciendo un desequilibrio del sistema autoinmune y reducir el riesgo de la formación de autoanticuerpos (8).

1.1.2 Etiología

La AR es una enfermedad compleja de etiología desconocida en la que influyen tanto factores de riesgos genéticos como factores ambientales (5). Se estima que la contribución del componente genético en el riesgo de AR es de un 50-60% (9). Clásicamente el locus *HLA*DRB1* ha sido considerado el factor de riesgo genético más relevante en la AR y las variaciones en este gen explican un tercio de la susceptibilidad genética de la enfermedad. Los alelos de riesgo *HLA*DRB1* (*0401, *0404, *0405, *0408, *0413, *0101, *0102, *1001, *1402) codifican una molécula HLA de clase II (*Human Leukocyte Antigen, HLA*) que posee una secuencia de aminoácidos (i.e. QKRAA) altamente conservada en la tercera región hipervariable de la cadena β , en el sitio de unión con el antígeno conocida como epitope compartido (EC) que es actualmente el polimorfismo genético que presenta una asociación más robusta con la susceptibilidad de desarrollar la AR (10-13). En relación al riesgo de AR, existen diferencias notables en la genética entre poblaciones Europeas y asiáticas siendo el *HLA-DRB1* el único factor genético asociado con AR en todas las poblaciones estudiadas hasta la fecha (5). En los últimos años los estudios de genoma completo (*GWAS, Genome Wide Association Studies*) han permitido la identificación de más de 30 *loci* asociados al riesgo de AR como el *PTPN22* (*protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22*), *STAT4* (*signal transducer and activator of transcription 4*), *TRAF1-C5* (*tumor necrosis factor-associated factor*), *PADI4* (*peptidyl arginine deiminase type IV*) y el *CTLA4* (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*), pero estos representarían solo el 3-5% del riesgo genético total para el desarrollo de la AR (5, 11).

En la AR los factores genéticos son necesarios, pero no suficientes para la expresión de la enfermedad. En este sentido, los factores ambientales influyen en el riesgo de AR. Entre los factores no genéticos asociados al riesgo de AR destacan el tabaco, el consumo de alcohol, la dieta, el sexo femenino, determinados agentes infecciosos (i.e. virus de Epstein Bar, Citomegalovirus, Proteus, Escherichia Coli) y la enfermedad periodontal asociada a

Porphyromonas gingivalis (5, 8). Factores que se revisarán en profundidad en los apartados sucesivos del presente proyecto.

1.1.3 Patogénesis

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica que ocasiona una destrucción progresiva de las articulaciones diartrodiales. Aunque su patogenia es compleja, probablemente el primer evento patogénico esté mediado por la activación del linfocito T (LT) dependiente de antígeno. La activación del LT desencadena la proliferación de las células endoteliales y sinoviales, el reclutamiento y activación de células pro-inflamatorias circulantes como los macrófagos y células B, la secreción de citoquinas y proteasas desde macrófagos, monocitos y por último la producción de autoanticuerpos. La infiltración de la membrana sinovial por células mononucleares, especialmente por las células T y los macrófagos, y la hiperplasia del revestimiento sinovial son rasgos característicos de la enfermedad (10). El papel que juega la inmunidad adaptativa como precursora de la inflamación en la AR clásicamente se consideraba que estaba exclusivamente mediada por las células T tipo 1 (*helper T cells*). Sin embargo, en los últimos años varios estudios han destacado el relevante papel de las células Th17 secretoras de IL17 (14). Se postula que algunos factores derivados de los macrófagos producen a su vez una mayor diferenciación de células Th17 sobre las células T reguladoras, lo que produciría una pérdida de la homeostasis de las células T promoviendo el estado pro-inflamatorio característico de la enfermedad. Según lo descrito en la literatura las células B actuarían mediante la producción de autoanticuerpos (células plasmáticas sinoviales), como células activadoras de los linfocitos T, en la producción de citoquinas inflamatorias y en la activación de fibroblastos mediante la secreción de TNF α (10, 15). La inmunidad innata actúa a través de los macrófagos, mastocitos, células *natural killer* y los neutrófilos sintetizando prostaglandinas, proteasas y especies reactivas de oxígeno que contribuyen directamente a la destrucción del cartílago y la cronicidad de la inflamación sinovial, estas células además promueven un microambiente permisivo que perpetúa la supervivencia de las células T y B (10). La producción de interleuquinas (IL) es llevada a cabo por diferentes

poblaciones de células sinoviales y ocupa un lugar central en la patogénesis de la AR(16). Las citoquinas, especialmente la IL-1, TNF α e IL-6, son importante en la conducción de la respuesta de fase aguda. No obstante, las citoquinas también modulan las interacciones celulares que caracterizan a la inflamación crónica. En la AR es un hallazgo histológico característico la formación un tejido de granulación muy vascularizado llamado *pannus*, localizado en la interfase entre el sinovio y el cartílago o el hueso en los sitios de destrucción articular, que adquiere la capacidad de invadir y destruir el cartílago articular adyacente, y por medio de citoquinas sinoviales que promueven la diferenciación de osteoclastos, conduce a la resorción y erosiones óseas características de la enfermedad (15).

1.1.4 Manifestaciones clínicas

La AR se caracteriza por dolor y tumefacción simétrica de las articulaciones periféricas secundaria a inflamación crónica de la membrana sinovial. De forma característica afecta a los carpos, las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de las manos y las metatarsofalángicas de los pies. La mayoría de los pacientes presentan rigidez articular matutina de más de una hora de duración. El 80% de los pacientes con AR tiene factor reumatoide (FR) positivo, una inmunoglobulina que se une a la región Fc de la molécula de IgG y que es producido localmente en la AR por las células B presentes en los centros germinales de los folículos linfoides presentes en la membrana sinovial inflamada (17). La AR puede afectar además a otras articulaciones como son los codos, hombros, rodillas, tobillos y articulaciones coxofemorales. Las articulaciones interfalángicas distales se ven afectadas de forma muy excepcional. Además de la sinovitis producida en la articulación, en la AR se pueden afectar estructuras no articulares como el hueso, tendones y ligamentos. La inflamación crónica y persistente de la membrana sinovial produce la destrucción y deformidad irreversible de las articulaciones. A largo plazo y en los casos en los que la actividad de la enfermedad no ha sido controlada se pueden producir marcadas deformidades como los dedos en forma de *cuello de cisne* (flexión de la articulación interfalángica distal e hiperextensión de la articulación interfalángica

proximal), la deformación de *boutonniere* (flexión de la articulación proximal e hiperextensión de la articulación interfalángica distal) y la subluxación de las metacarpofalángicas con desviación cubital. La afectación del esqueleto axial está casi siempre limitada a la columna cervical, particularmente en la parte superior donde puede producir una subluxación atlanto-axoidea que puede cursar de forma asintomática o que puede ocasionar manifestaciones clínicas que incluyen cefalea, cervicalgia o parestesias, entre otras (18). El patrón de presentación clínica puede ser agudo, gradual o subagudo. El inicio gradual o progresivo es el más frecuente (>50% de los casos). La AR se inicia como una enfermedad articular de una o más articulaciones, aunque también puede comenzar con afectación extra-articular o no articular, como bursitis local, tenosinovitis, síndrome del túnel carpiano, o una presentación sistémica con poliatralgias difusas o polimialgia. El patrón de progresión puede ser monocíclico, policíclico o progresivo (18). La AR puede estar asociada a manifestaciones sistémicas extra-articulares (Tabla 1) que se presentan en un 18 a 41% de los pacientes con AR (19).

Tabla 1. Manifestaciones extraarticulares en la Artritis Reumatoide según los criterios de Malmö y algunas comorbilidades (20)

Órgano o tejido afectado	Manifestaciones extra-articulares		Comorbilidades
	No graves	Graves	
Piel	Nódulos	Petequias, púrpura, úlceras	Cáncer
	Fenómeno de Raynaud	gangrena	
Pulmón	Bronquiolitis obliterante	Pleuritis	Cáncer de pulmón
	Neumonía organizativa	Enfermedad pulmonar intersticial	
Corazón	Enfermedad valvular	Pericarditis	Hipertensión
	Miocarditis	Vasculitis coronaria	Insuficiencia cardiaca
	Arritmias	Aortitis	Cardiopatía isquémica
SNC		Mono/polineuritis múltiple	Sd. depresivo
		Vasculitis del SNC	Mielopatía cervical
Ojos	Sd. Sjögren secundario	Episcleritis	
	Sd. de Sicca	Escleritis	
Afectación hematológica		Sd. de Felty	Linfoma- no Hodking
			Linfadenopatía
			Esplenomegalia
Riñón		Glomerulonefritis	
		Nefritis intersticial	
		Depósitos de amiloide	
Hueso			Osteoporosis

* Causada por una subluxación atlanto-axoidea; SNC: Sistema Nervioso Central; Sd: Síndrome

1.1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de la AR es a menudo un desafío, debido a un amplio espectro de formas de presentación, cambios progresivos en el curso de la enfermedad y la escasez de pruebas específicas que definan la presencia o ausencia de enfermedad. Existen criterios de clasificación de la AR, que han mostrado buena sensibilidad y especificidad para diagnosticar casos de AR en fases avanzadas, como los criterios de clasificación de la ACR de 1987 (Tabla 2) (21). Sin embargo, aunque estos criterios fueron bien aceptados como un punto de partida para la definición de la enfermedad, y para intentar discriminar pacientes con AR establecida de aquellos que padecían otra enfermedad reumática, no son válidos para identificar pacientes que podrían beneficiarse de una intervención precoz eficaz. Por este motivo se han desarrollado recientemente los criterios de clasificación EULAR/ACR de 2010 (Tabla 3)(22) para facilitar el diagnóstico de AR en estadios precoces de la enfermedad. En estos criterios se incluye la presencia de tumefacción articular, analítica con anticuerpos anti-citrulinados (ACPA) o FR positivo, aumento de los reactantes de fase aguda y la duración de los síntomas de más de 6 semanas. La presencia de más de seis puntos es sugestiva de diagnóstico de AR.

Tabla 2. Criterios de clasificación de la Artritis Reumatoide del *American College of Rheumatology* (1987) (21)

Criterios ACR (1987)	
Rigidez matutina	Rigidez matutina articular que dura al menos 1 hora
Artritis de más de 3 grupos articulares	Al menos 3 grupos articulares deben estar inflamados simultáneamente y ser objetivados por un médico. Los 14 grupos articulares son: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas
Artritis de las articulaciones de las manos	Al menos una articulación de las manos debe estar inflamada (carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales)
Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo
Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxtaarticulares observados por un médico
Factor reumatoide en suero	Presencia de valores elevados de factor reumatoide por cualquier método con un resultado en controles inferior al 5%
Alteraciones radiológicas	Alteraciones radiológicas típicas de artritis reumatoide en radiografías posteroanteriores de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxta-articular clara y definida en articulaciones afectadas

*Al menos cuatro manifestaciones para el diagnóstico, ACR: *American College of Rheumatology*

Tabla 3. Criterios de clasificación de la Artritis Reumatoide según EULAR (*The European League Against Rheumatism*, 2010) (22)

ACR/EULAR criterios 2010
<p>1. Afectación articular (0-5)</p> <ul style="list-style-type: none"> Una articulación mediana o grande Dos a diez articulaciones medianas o grandes (1) Una de tres articulaciones pequeñas (2) Cuatro a 10 articulaciones pequeñas (3) Más de 10 articulaciones (por lo menos una pequeña) (5) <p>2. Serología</p> <ul style="list-style-type: none"> Factor reumatoide negativo y ACPA negativo (0) * Factor reumatoide bajo positivo o ACPA bajo positivo (1) Factor reumatoide alto o ACPA positivo alto (3) <p>3. Reactantes de fase aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> PCR normal y VSG normal (0) PCR anormal y VSG anormal (1) Duración de los síntomas Menos de 6 semanas 6 semanas o más

Diagnóstico de AR 6 puntos o más. * Negativo se refiere a valores que son iguales o menores al límite superior de la normalidad para el laboratorio. Positivo a títulos bajos se refiere a títulos que son superiores al límite superior de la normalidad, pero menos de 3 veces. Positivo alto se refiere a títulos que son mayores a 3 veces al límite superior de la normalidad. Cuando solo se dispone de positividad o negatividad del FR se considerará como positivo bajo. FR: Factor reumatoide, anti-CCP: anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado, PCR: proteína C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular, ACR: *American College of Rheumatology*, EULAR: *European League against rheumatism*

1.1.6 Tratamiento

En los últimos años se ha experimentado un cambio radical en el tratamiento de los pacientes con AR. La incorporación de fármacos biológicos en la práctica clínica ha permitido establecer como objetivo posible en estos pacientes la remisión clínica de la enfermedad o una mínima actividad inflamatoria. Una rápida y adecuada inducción de la remisión es el requisito previo para detener el daño estructural y evitar la discapacidad según la guía de Práctica Clínica Española (AR-GUIPCAR) desarrollada como iniciativa de la Sociedad Española de Reumatología (SER) según estas recomendaciones, la artritis de

reciente comienzo debe ser considerada como una prioridad diagnóstica (23). La precocidad en el inicio del tratamiento se asocia a una mayor probabilidad de obtener una respuesta clínica favorable. La AR-GUIPCAR recomienda el inicio de un fármaco modificador de la enfermedad (FAME) en el momento de realizar el diagnóstico clínico de la enfermedad, independientemente del cumplimiento de los criterios de clasificación del ACR.

a) Tratamiento sintomático

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se utilizan con frecuencia para el control de los síntomas de la AR aunque su uso de forma crónica es controvertido por su limitada efectividad y su incapacidad para modificar el curso de la enfermedad (24). No hay una evidencia robusta que sugiera que los AINEs puedan modificar el curso de la AR, por lo que son considerados tratamientos puramente sintomáticos. El uso de glucocorticoesteroides (GC) a corto plazo reduce la sinovitis, a largo plazo disminuyen el daño articular pero su uso conlleva efectos adversos importantes tales como aumento del riesgo de infecciones y osteoporosis entre otros, con un balance riesgo/beneficio poco favorable. Su utilización es especialmente útil en los periodos de reactivación de la enfermedad por su rápida acción. Diversos son los estudios que objetivan que los GC reducen la progresión del daño articular cuando se asocian a la terapia con FAMEs. Estos hallazgos sugieren que los GC tendrían propiedades modificadoras de la enfermedad (25).

b) Tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad (FAMEs)

Estos fármacos se caracterizan por su capacidad para controlar los signos y síntomas de la enfermedad, evitar la progresión del daño articular y mejorar la calidad de vida de los pacientes (26). Existen dos clases de FAMEs, los FAMEs sintéticos o convencionales y los FAMEs biológicos. Recientemente se han aprobado en España dos nuevas moléculas para el tratamiento de la AR, inhibidores de las JAK quinasas, que se engloban dentro de los llamados FAMEs sintéticos dirigidos.

FAMEs sintéticos

Según la guía GUIPCAR el tratamiento inicial recomendado en todos los pacientes con Artritis Reumatoide que no hayan sido tratados anteriormente con ningún FAME es el metotrexato (MTX), por su excelente perfil de eficacia y seguridad. No obstante, dada la complejidad clínica de la AR, se considera que en algunas situaciones clínicas, el tratamiento inicial con fármacos modificadores de enfermedad puede consistir en la utilización de otros fármacos que también han demostrado su capacidad de controlar los síntomas y signos de la enfermedad, así como de retrasar la progresión radiológica. Fármacos como la leflunomida (LFN), la sulfazalacina (SSZ), hidroxicloroquina (HCQ) y la cloroquina (CQ) han demostrado ser superiores a placebo, sin embargo no existen ensayos clínicos que hayan comparado todas las combinaciones posibles de fármacos en monoterapia o terapia combinada. Otros fármacos como las sales de oro y la ciclosporina (CsA) también son utilizados como tratamiento aunque actualmente su uso está limitado por sus efectos adversos (24).

Los efectos adversos asociados a los FAMES son diversos y pueden ser menores como las náuseas o graves como discrasias sanguíneas, hepatotoxicidad y enfermedad pulmonar intersticial (Tabla 4).

Tabla 4. Fármacos modificadores de la enfermedad utilizados en la Artritis Reumatoide

Fármaco	Farmacología	Dosis usual	Efectos adversos
Metotrexato	Anti-metabolito	10-25 mg semanales (oral o subcutáneo)	Hepatotoxicidad, mielotoxicidad, alveolitis fibrosante
Sulfasalazina	Anti-inflamatoria y anti-microbiana	1,000-1,500mg dos veces por día (oral)	Hepatotoxicidad, mielotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad
Anti-maláricos	Interferencia con la presentación del antígeno	Hidroxicloroquina 200-400mg diarios (oral)	Retinopatía
Leflunomida	Anti-metabolito	10-20 mg día (oral)	Hepatotoxicidad, mielotoxicidad, hipertensión
Sales de oro (parenterales)	Desconocido	50 mg semanales (IM)	Reacciones de hipersensibilidad, nefritis, alveolitis fibrosante
Auranofin Sal de oro	Desconocido	3-6 mg al día (oral)	Diarrea, reacciones de hipersensibilidad
Ciclosporina A	Inhibidor de la activación de células T	2.5-5.0mg/kg al día (oral)	Nefrotoxicidad, hipertensión
Azatriopina	Citostático	50-200mg al día(oral)	Hepatotoxicidad, mielotoxicidad gastrointestinal

mg: miligramos, kg: kilogramos

FAMEs sintéticos dirigidos

Recientemente las proteínas-cinasas (PC) han emergido como dianas terapéuticas para el tratamiento de muchas enfermedades. Estas proteínas tienen un papel determinante en los procesos de señalización intercelular. La disponibilidad de fármacos que inhiben proteínas-cinasas ya es una realidad en especialidades como oncología y hematología donde los resultados han sido prometedores. Las vías de señalización intracelular más relevantes en el diseño de estrategias terapéuticas son: vía MAPK, vía syk y la vía jak-STAT (27).

Los fármacos inhibidores de kinasas pueden actuar a varios niveles de estas cascadas de señalización teniendo entre otras consecuencias la inhibición de la señalización de citoquinas.

Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de la JAK1/JAK 2. Tofacitinib es un inhibidor selectivo de la JAK1/JAK2 y JAK3. La unión reversible al bolsillo de unión del ATP de JAK1/2/3 impide la fosforilación del receptor y la transducción de señales de citoquinas. Baricitinib y Tofacitinib, son fármacos de administración oral, con un mecanismo de acción innovador, con inicio de respuesta rápida y mantenida y con un aceptable perfil de seguridad. Ambos fármacos están indicados para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (28).

FAMEs biológicos

La disponibilidad de terapias biológicas diseñadas para actuar específicamente contra dianas terapéuticas consideradas importantes en el proceso patogénico de la enfermedad ha revolucionado el tratamiento de estas enfermedades. En los últimos 10 años se han aprobado diez agentes biológicos para el tratamiento de la AR incluyendo 5 antagonistas del TNF α (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab y Golimumab) y tres con otras dianas terapéuticas (Rituximab, Abatacept, Tocilizumab).

El término de agentes biológicos se refiere a complejos modelos de proteínas que son diseñadas utilizando técnicas de biología molecular y producidas en cultivos de células procariontas o eucariotas. Sus actividades biológicas pueden ser predefinidas y normalmente se dirigen contra una citoquina específica o molécula de superficie celular. Determinados ensayos clínicos controlados y aleatorizados (*Randomized Clinical Trials, RTCs*) han demostrado la eficacia y seguridad de estas terapias aunque con una información limitada en relación a sus efectos adversos a largo plazo (17). En este sentido, en Europa se han desarrollado varios registros de pacientes con enfermedades inflamatorias reumáticas en tratamiento con terapias biológicas, sobre todo en relación a

fármacos de acción anti-TNF α (29). BIOBADASER es el registro de seguridad farmacológica desarrollado por la Sociedad Española de Reumatología (SER) en Febrero de 2000 para establecer una vigilancia activa de los efectos adversos más relevantes en pacientes con enfermedades reumáticas tratados con agentes biológicos (30). En este registro se incluyen de forma prospectiva pacientes con cualquier tipo de enfermedad inflamatoria reumática que estén siendo tratados con un agente biológico lo que supone una importante fuente de información. La preocupación principal derivada del uso de terapias biológicas es el aumento del riesgo de infecciones graves, que con respecto a terapias convencionales es moderado en magnitud relativa y pequeño en términos absolutos. El riesgo disminuye al extremar las medidas preventivas para la infección, especialmente las vacunaciones, la prevención de la tuberculosis y evitar los tratamientos concomitantes con glucocorticoides. Según los registros de pacientes nacionales e internacionales no parece existir un mayor riesgo de cáncer ni de mortalidad e incluso algunos datos avalan una reducción de ésta, relacionada entre otras causas con el beneficio cardiovascular que conlleva el control adecuado de la inflamación crónica. El mecanismo de acción de estos fármacos se detalla en la Tabla 5.

Tabla 5. Fármacos biológicos con indicación en la Artritis Reumatoide

Fármaco	Estructura	Farmacología	Dosis	Efectos adversos y riesgos
Abatacept	Molécula CTLA4 recombinante dimerizada de una región de inmunoglobulina	Bloqueo de la coestimulación de las células T	500-1,000 mg al mes (EV) 125 mg SC semanales	Reacciones infusionales, infecciones
Adalimumab	Monoclonal Humano	Bloqueo anti TNF α	40 mg cada dos semanas (SC)	Reacciones en el sitio de inyección, infecciones Incluyendo (TB)
Anakinra	Antagonista del receptor recombinante de IL-1	Bloqueo del receptor IL-1	100 mg diarios (SC)	Reacciones en el sitio de inyección, Infecciones Neutropenia
Certolizumab pegol	Fragmento pegilado de un anticuerpo humanizado monoclonal	Anti- TNF α	200 mg cada 2 semanas o 400mg al mes (SC)	Reacciones en el sitio de inyección, infecciones
Etanercept	Receptor TNF α recombinante (p75) dimerizado en la fracción Ig	Bloqueo anti-TNF α	50 mg semanales (SC)	Reacciones en el sitio de inyección, infecciones
Golimumab	Monoclonal humano	Anti TNF α	100 mg cada 4 semanas (SC)	Reacciones en el sitio de inyección, infecciones
Infliximab	Monoclonal quimérico	Anti TNF α	3-10 mg/kg c/4 semanas (EV)	Reacciones en el sitio de inyección, infecciones
Rituximab	Monoclonal quimérico	Anti células B	1000 mg 2 infusiones EV con 2 semanas de separación	Reacciones infusionales, infecciones
Tocilizumab	Monoclonal humanizado	Boqueo receptor IL-6	8mg/kg c/4semanas (EV)	Reacciones infusionales, infecciones, citopenias, dislipemia

TNF α : *tumor necrosis factor*, IL: interleuquina, mg:miligramos, kg:kilogramos, EV: endovenoso,

1.1.7 Mortalidad y comorbilidades

La mortalidad a lo largo de los años continúa estando aumentada en los pacientes con AR, las causas principales que contribuyen a estos resultados son la mortalidad por eventos cardiovasculares e infecciones. Como se ha descrito en muchos estudios, el riesgo tanto de infarto de miocardio como de eventos vasculares cerebrales se presentan con mucho mayor frecuencia en pacientes con AR (31). Además se ha demostrado una correlación entre una mayor actividad de la enfermedad con un aumento de la mortalidad y también se ha observado un impacto negativo en la calidad de vida, medida por los cuestionarios HAQ entre aquellos pacientes que tienen más comorbilidades (24). Se ha observado además, que entre los pacientes con AR existe un aumento en el riesgo de desarrollar ciertas neoplasias entre ellas, las más comunes son los linfomas y la enfermedad linfoproliferativa, en segundo lugar cáncer de pulmón y cáncer de piel de tipo no melanoma. Respecto a la posible contribución a la mortalidad de los tratamientos en la mortalidad de pacientes con AR, algunos estudios como el de Listing *et al* han mostrado una asociación entre la toma de glucocorticoides y una mayor mortalidad (32). Se ha observado además que el tratamiento con biológicos como los anti-TNF α y el MTX disminuyen la mortalidad, probablemente secundario al buen control que ejercen sobre enfermedad.

1.2 Artritis Psoriásica

1.2.1 Concepto y epidemiología

La Artritis Psoriásica (Aps) es una artropatía inflamatoria crónica asociada a Psoriasis (Ps). El concepto de artritis psoriásica como entidad clínica es relativamente reciente. A pesar de que las primeras publicaciones que relacionan psoriasis y artritis datan de inicios del siglo XIX, todavía en 1960 Hollander *et al* publicaba una clasificación de las enfermedades reumáticas en la que describía a la “artritis con psoriasis” como una “atípica artritis reumatoide”(33). Diversos artículos que datan de esa época destacaban algunos rasgos

diferenciales, como la sinovitis de las articulaciones interfalángicas distales (IFDs), el carácter mutilante, la afectación del esqueleto axial, la agregación familiar, la ausencia de nódulos o la seronegatividad configurando la existencia de una artropatía asociada a la psoriasis y diferente de la artritis reumatoide. Es a principios de la década de los setenta cuando se desarrolla, impulsado por Moll y Wright, el concepto de espondiloartropatía, denominación que incluye, entre otras enfermedades, la Aps (12). Son precisamente Moll y Wright los que en 1973 establecen la actual definición de la enfermedad como una artritis inflamatoria seronegativa asociada a psoriasis con unas características clínicas y radiológicas específicas (34). La Aps puede presentarse a cualquier edad aunque se establecen dos picos de incidencia entre los 15-20 años y los 55-60 años con un ligero predominio en varones en las formas axiales y de mujeres en las formas periféricas. La Aps se asocia a un incremento del riesgo de la morbi-mortalidad y representa un importante problema de salud pública entre los pacientes con psoriasis (35). La principal limitación para conocer la distribución exacta de la Aps en la población general ha sido la baja disponibilidad de unos criterios de diagnóstico y de clasificación validados. Se trata de una entidad de difícil definición con unas características clínicas muy heterogéneas (36). Se estima que la Aps tiene una prevalencia de 0,3-1% en la población general y entre los pacientes con psoriasis oscila entre un 7 a un 40% según las diferentes series (35, 37). En un estudio europeo publicado recientemente, se observó un incremento de la prevalencia de Aps en relación al tiempo desde el diagnóstico de psoriasis alcanzando un 20.5% después de los 30 años (38). La incidencia de la enfermedad se estima entre 3-23.1casos/100,000 habitantes en Europa y Norteamérica (35)

1.2.2 Etiología

Se desconoce con exactitud la etiología de la enfermedad, aunque como en la AR, la interacción entre factores ambientales y genéticos es fundamental en su desarrollo. La principal asociación genética descrita en psoriasis y artritis psoriásica es la asociada al alelo del gen de MCH de clase I, *HLA-Cw*0602* (39). Otros factores asociados al riesgo de la Aps son diversos alelos de las moléculas MHC de clase II, como *HLA-DRB1*04*, *HLA-*

*DRB1*07*, o más recientemente *HLA-DR17*. Se han descrito diferencias en la expresión de determinados alelos en función de las diferentes formas clínicas de la enfermedad. En este sentido, los alelos del *HLA-B38* y *HLA-B39* son más frecuentes en las formas periféricas de la Aps siendo los alelos del *HLA-B27*, *HLA-Cw2* y *HLA-DRw52* más frecuentes en las formas axiales. Además los pacientes portadores del alelo *HLA-B27* o el *DQB1*02* han demostrado tener un aumento del riesgo de desarrollar artritis mutilante, la forma más severa de Aps (40). En los últimos años, se han descrito diversos genes asociados al riesgo de Aps como el *FBXL19* (*F-box and leucine-rich repeat protein 19*), *NFKB* (*nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells*), *TNAFAIP3* (*tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3*), *TNIP1* (*TNFAIP3 interacting protein 1*), *NFKBIA* (*nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha*), *REL* (*v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog*) y el *NOS2* (*nitric oxide synthase, inducible*) (41). Entre los factores ambientales asociados a la Aps se han descrito la faringitis estreptocócica, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el tabaquismo, la obesidad, los traumatismos y los cambios hormonales. En un reciente estudio se observó que las ocupaciones laborales que implican levantar cargas pesadas, (i.e. micro-traumas recurrentes) y las infecciones que requieren tratamiento con antibióticos se asocian al desarrollo de Aps (42).

1.2.3 Patogénesis

La sinovitis en la Aps se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio caracterizado por linfocitos T, neutrófilos y macrófagos activados. Se describe un incremento selectivo de los LT CD4+ en la membrana sinovial y LT CD8+ en líquido sinovial y hueso subcondral. La respuesta a antígeno mediada por LT CD8+ autoreactivos es la responsable del daño tisular y liberación de citocinas que favorecen el reclutamiento y expansión de otras células como los LT CD4+. En la patogénesis de la Aps, tanto la inmunidad innata como la inmunidad adquirida contribuyen de forma marcada al desarrollo de la enfermedad. La respuesta de los linfocitos T colaboradores es diferente según el antígeno y la célula presentadora de antígeno con la que interactúan (CPA). Cada una de las respuestas se debe a un subtipo de célula Th que produce un conjunto definido de citocinas. Las respuestas más conocidas son la Th1 y la Th2 a las que se ha unido recientemente la Th17 caracterizada por la producción de IL-17. Las células Th17 son potentes inductoras de la inflamación en varias enfermedades IMIDs, entre ellas la Aps. Las citocinas que se producen durante la respuesta Th1 y Th17, como el TNF α , la IL-17 o la IL-23, desempeñan un papel destacado en la respuesta inflamatoria crónica: El TNF α es una citocina involucrada en un gran número de actividades biológicas como la proliferación celular, la inflamación, la diferenciación y la apoptosis siendo una diana terapéutica fundamental en el tratamiento de las IMIDs. EL TNF α induce además la expresión del receptor que activa el factor nuclear κ B (RANK) que a su vez participa en la diferenciación de osteoclastos precursores, en osteoclastos activos implicados en los procesos de resorción y neoformación ósea característicos de la enfermedad. La IL-17 es una potente citocina pro-inflamatoria con la capacidad de estimular la producción de IL-1 y TNF α por los macrófagos, induce la secreción de IL-6 e IL-8 por los fibroblastos sinoviales y favorece el reclutamiento de neutrófilos y otras células inmunitarias. Entre otras funciones, la IL-17 promueve la degradación del cartílago y también favorece la angiogénesis, es por ello que el bloqueo de esta interleucina puede ser una importante nueva diana terapéutica en estos pacientes. Otras citoquinas que también han sido implicadas en la patogenia de la enfermedad son la IL-23 e IL-12 (43). En pacientes con

Aps se ha observado un mayor número de células Th17 circulantes que en pacientes con psoriasis. Las células Th17 expresan un único factor de transcripción (*ROR γ c*) que regula la expresión génica de IL-17 y del receptor de la IL-23 (IL-23R). La IL-23 influye en las respuestas autoinflamatorias favoreciendo la diferenciación y el mantenimiento de los linfocitos Th17, así mismo, la expresión incrementada de la IL-12 en la sinovial de pacientes con Aps ha sido descrita en varios estudios, lo que confirma la importancia de estas citocinas en la enfermedad y las señala como futuras dianas terapéuticas.

1.2.4 Manifestaciones clínicas

La Aps puede presentarse como una artropatía periférica, axial o una combinación de ambas. Otras manifestaciones características son la entesitis y tenosinovitis. La dactilitis o “dedo en salchicha” se presenta entre un 30-40% de los pacientes y se produce por una tenosinovitis de los tendones flexores y sinovitis que afecta a las pequeñas articulaciones de los pies. La afectación de las articulaciones periféricas puede variar entre una monoartritis aislada a una artritis poliarticular y destructiva. La forma de presentación puede ser insidiosa o de inicio agudo, casi siempre en forma de enfermedad monoarticular u oligoarticular con una tendencia hacia el patrón poliarticular con el paso de los años. Las articulaciones que de forma más frecuente se afectan en esta enfermedad son las interfalángicas distales (IFDs), metacarpofalángicas (MCFs), metatarsofalángicas (MTFs), carpos y rodillas. Un 5% de los pacientes presenta una forma grave y destructiva, la artritis mutilante, que cursa con una osteólisis epifisaria de las pequeñas articulaciones de manos y pies. La asimetría es una característica común de la Aps especialmente en el patrón oligoarticular, mientras que en la mayoría de los pacientes con enfermedad poliarticular la afectación articular es de carácter simétrico (17). Aunque no muy frecuente, en pacientes con Aps podemos encontrar casos de SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis) (17). La prevalencia de la afectación axial en estos pacientes es muy variable según las series y oscila entre un 4 a un 50%. Muchos autores consideran que la afectación axial presente en la Aps conlleva un mejor pronóstico y un menor daño funcional. Esta afectación puede ser pauci-sintomática o estar limitada

solamente a un segmento de la columna vertebral como la columna cervical, también puede presentarse, al igual que en otras espondiloartropatías, una sacroileitis, aunque esta puede ser asintomática. Las características radiológicas de esta afectación pueden ser difíciles de diferenciar de aquellas presentes en la espondilitis anquilosante, aunque se ha descrito que la afectación axial en la Aps es menos regular y en muchos casos no sigue un patrón caudo-craneal (44). Las manifestaciones clínicas asociadas a la Aps axial no difieren de otras espondiloartropatías y consisten en dolor inflamatorio en el tracto de la columna afectada.

En relación a la afectación cutánea, cualquier tipo de psoriasis puede acompañar a la artritis, aunque en un 90% de los casos se trata de una psoriasis *vulgar*. En general no existe asociación entre la extensión, la localización y la gravedad de la afectación cutánea con las manifestaciones articulares, sólo un 35% de los pacientes refiere una relación entre ambas. La presencia de afectación ungueal implica un mayor riesgo de desarrollar artritis. El grupo de McGonagle ha llevado a cabo numerosos estudios con RMN de alta resolución para intentar explicar la relación entre la afectación ungueal en la psoriasis y las articulaciones interfalángicas distales y ha confirmado que la entesis juega un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad (45). Histológicamente, además, están relacionados, ya que la entesis está unida a la matriz ungueal por medio del tendón extensor de la articulación interfalángica distal y existe una integración funcional muy estrecha entre todos ellos, lo que podría explicar esta asociación (46).

En un 70% de los casos la psoriasis cutánea precede a la artritis, generalmente en varios años, mientras que un 15% presenta antes de la afectación articular (47). En un estudio realizado por Wilson *et al.* en U.S.A, se observó que después de un seguimiento de 30 años, solo el 10% de los pacientes con psoriasis desarrollaron Aps, de entre ellos, aquellos pacientes con psoriasis de cuero cabelludo, la distrofia ungueal, la psoriasis de los pliegues interglúteos y perianales fueron los que presentaron el mayor riesgo para desarrollar Aps. Además observaron que el riesgo de desarrollar Aps fue mayor entre los pacientes que presentaban una afectación más extensa de la enfermedad (48).

En los pacientes con Aps es relativamente frecuente la afectación ocular en forma de uveítis, conjuntivitis y síndrome de Sjögren secundario. Otras manifestaciones extraarticulares posibles son el linfedema en extremidades de pacientes con poliartritis psoriásica y la afectación intestinal subclínica, especialmente en las formas oligoarticulares y con espondilitis.

1.2.5 Diagnóstico

En los últimos años se han propuesto varios criterios de clasificación y diagnóstico para la Aps aunque no está claro cuál de ellos representa mejor el amplio espectro de la enfermedad. Los primeros criterios de clasificación utilizados se basaban en la definición de Aps de Moll y Wright (34) que la define como la presencia de psoriasis cutánea y/o ungueal y artritis seronegativa. Estos criterios son sencillos y fácilmente aplicables en la práctica clínica y han sido utilizados en diferentes estudios, aunque presentan una baja sensibilidad y especificidad. Otros criterios publicados han sido los del grupo de Bennet *et al.* en 1979, los de Vasey (49), los del grupo canadiense de Gladman (50), los publicados por el grupo Europeo de estudio de las espondiloartropatías (51) y los descritos por McGonagle en 1991 (52); aunque todos ellos con escasa sensibilidad y limitada aplicabilidad clínica. En el año 2006 se publicaron unos nuevos criterios de clasificación denominados CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) (53) basados en un estudio prospectivo y multicéntrico en 13 países, que incluía 588 pacientes diagnosticados de Aps y 536 controles con artritis inflamatorias (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedades de tejido conectivo y artritis indiferenciadas). Para cumplir los criterios CASPAR, un paciente tiene que presentar afectación articular (sinovitis de las articulaciones periféricas, afectación inflamatoria del esqueleto axial o de las entesis) y tres puntos de alguna de las manifestaciones clínicas, serológicas o radiológicas de la enfermedad con un primer apartado que se refiere a la presencia de psoriasis cutánea. La aplicación de estos nuevos criterios es sencilla, rápida y permite el diagnóstico de Aps en ausencia de psoriasis cutánea en el momento del diagnóstico. Los tres puntos necesarios para clasificar a un paciente se pueden obtener de los restantes apartados o incluso de la

historia familiar de psoriasis. Diferentes estudios han establecido que los criterios de CASPAR pueden identificar pacientes con enfermedad temprana y actualmente se utilizan ampliamente en la práctica clínica habitual. En términos generales, el diagnóstico de Aps se debe considerar en aquellos pacientes con psoriasis o historia familiar de psoriasis que presenten artritis periférica, especialmente en forma de artritis oligoarticular o que afecte las articulaciones interfalángicas distales, entesis periférica, tenosinovitis, dactilitis o dolor axial inflamatorio (54).

Tabla 6. Criterios de clasificación de CASPAR para Artritis Psoriásica (53)

Criterios de clasificación de CASPAR
<p>1. Evidencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis</p> <p>a) Psoriasis actual es definida como psoriasis en la piel o cuero cabelludo al momento de la exploración evaluada por un reumatólogo o dermatólogo.</p> <p>b) Historia personal de psoriasis está definida como el antecedente de psoriasis referido por el paciente, dermatólogo, médico de cabecera, reumatólogo u otro personal sanitario cualificado</p> <p>c) La historia familiar de psoriasis es definida como la historia de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado referido por el paciente</p> <p>2. Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicolísis, pitting e hiperqueratosis observados en la exploración actual</p> <p>3. Factor reumatoide negativo, determinado por cualquier método excepto el látex, preferible ELISA o nefelometría. Los valores serán los del laboratorio local de referencia</p> <p>4. Historia actual de dactilitis, definida como inflamación de todo el dedo o una historia de dactilitis recogida por un reumatólogo</p> <p>5. Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación (manos y pies): osificación mal definida (excluidos osteofitos) *</p>

* Los criterios se cumplen con 3 o más puntos de las siguientes 5 categorías en pacientes con enfermedad articular inflamatoria (psoriasis actual = 2, otros ítems = 1)

1.2.6 Tratamiento

La Aps con afección periférica es una enfermedad inflamatoria crónica de carácter progresivo, cuyo impacto, tanto a nivel estructural como en la función y calidad de vida de los pacientes, es similar a otras poliartritis crónicas (tabla 8). Desde el punto de vista clínico, una actividad inflamatoria mantenida es un factor de riesgo de progresión del daño estructural, por ello es necesario un seguimiento y tratamiento estricto de estos casos.

Al igual que en la AR el objetivo del tratamiento es la remisión de la enfermedad y en su defecto reducir la inflamación, el dolor y la rigidez, prevenir las deformidades de forma que se mantenga una buena capacidad funcional y una óptima calidad de vida. En la AR se ha observado que un tratamiento precoz y agresivo de la actividad de la enfermedad se traduce en mejores desenlaces clínicos, funcionales y radiológicos por lo que se plantea que esta estrategia puede ser aplicable a los pacientes con Aps (47).

a) Tratamiento sintomático

Los pacientes con formas leves de inflamación pueden utilizar AINES, dosis bajas de esteroides o utilizar infiltraciones con corticoesteroides intraarticulares o en los sitios de entesis, aunque la evidencia en ensayos clínicos controlados sobre estos tratamientos es escasa (53).

b) Tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad (FAMEs)

FAMEs sintéticos

En el grupo de los FAMEs sintéticos o no biológicos hay que destacar el metotrexato (MTX) como uno de los fármacos más utilizados para el tratamiento de la Aps a pesar de la poca evidencia de su eficacia en ensayos clínicos controlados. Por ejemplo, en el estudio MIPA (*The Metotrexate in Psoriatic Arthritis*), publicado por Kingsley *et al* (55), se estudió el uso de MTX en la Aps, se asignaron 221 pacientes a tratamiento con MTX vs placebo, al final del estudio se observó una mejoría evidente en diferentes medidas clínicas en el grupo de MTX, sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos, aunque

posteriormente se han descrito diferentes limitaciones del estudio que pudieron contribuir a estos resultados.

El MTX no se considera efectivo en el tratamiento de la afectación axial. A diferencia de la AR, no existen muchas publicaciones que hayan estudiado la terapia de combinación entre MTX y biológico en los pacientes con Aps. En un reciente estudio del 2009 se observó que la combinación de MTX con un FAME biológico fue más efectivo que la monoterapia con MTX (56). En este estudio multicéntrico de 115 pacientes, se asignaron pacientes con diagnóstico reciente de Aps, y que no hubieran recibido tratamiento previo con MTX, a recibir la combinación de infliximab y MTX o MTX en monoterapia, siendo el objetivo primario alcanzar un índice de respuesta ACR20 a la semana 16. Se observó que los pacientes que se encontraban en el grupo de combinación tuvieron un mejor resultado en todos los parámetros clínicos y que la respuesta fue más rápida, comparado con el grupo de MTX en monoterapia. La sulfazalacina ha sido más ampliamente estudiada en varias publicaciones (53) aunque su uso queda limitado por la ausencia de efecto sobre la piel, la escasa evidencia de control del daño estructural y la marcada intolerancia gastrointestinal que presentan los pacientes. La leflunomida, un antagonista de la piridomida ha mostrado ser efectiva en el tratamiento de la Aps (57), por ejemplo, en el estudio publicado por Kaltwasser *et al* se asignaron 190 pacientes con psoriasis y Aps a recibir tratamiento con leflunomida o placebo, en la semana 24 observaron que el 60% de los pacientes asignados al grupo de leflunomida tuvieron una respuesta significativa medida por el índice de PsARC (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*) comparado al 21% de los pacientes asignados a placebo(58). El uso de leflunomida está aprobado en Europa a dosis de 20mg/día. Otro FAME que se utiliza en menor medida es la ciclosporina que ha demostrado una marcada eficacia en el control de las lesiones psoriásicas y efecto moderado en el control de la actividad articular. Su uso está actualmente limitado por su frecuente asociación a efectos adversos como la hipertensión y la insuficiencia renal (59).

FAMEs biológicos

La utilización de los agentes bloqueantes del TNF α ha supuesto una indudable mejoría en las opciones terapéuticas de los pacientes con Aps. Sin embargo, aproximadamente un

tercio de los casos responden de forma inadecuada a estos tratamientos. Los agentes biológicos que actualmente están aprobados para el tratamiento de la Aps son los fármacos anti-TNF α : etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab. La información aportada por los registros clínicos y estudios observacionales estiman que un tercio de los pacientes con Aps son resistentes a los bloqueantes del TNF α . En los últimos años se han desarrollado diferentes líneas de investigación en relación a nuevas dianas terapéuticas en la Aps. Actualmente las opciones terapéuticas que demostrado su eficacia son las vinculadas a la inhibición de la vía coestimuladora del linfocito T (abatacept y alefacept), el bloqueo de la fracción P40 de la IL-12 e IL-23 (ustekinumab) así como el bloqueo de la vía de la IL-17 (secukinumab, ixekizumab). Una novedosa vía de inhibición del TNF α es la que ofrece apremilast. Esta molécula inhibe la fosfodiesterasa encargada de hidrolizar la adenosina monofosfato cíclica a adenosina monofosfato (cAMP), lo que condiciona un aumento de la cAMP. Este metabolito se relaciona con una disminución del TNF α y una moderada respuesta (respuesta ACR 20 del 43%). Estudios posteriores han observado una mejoría en la escala visual analógica y en el SF36 en relación al grupo placebo. Actualmente hay 5 ensayos clínicos activos en fase III que evaluarán su eficacia en parámetros de inflamación y de progresión del daño estructural. El espectro de opciones terapéuticas, ante el fracaso de un fármaco anti-TNF α , se amplía con diversos estudios en los que se ha descrito la eficacia de agentes inhibidores del CD20 y de la IL-1. La eficacia de las moléculas que inhiben la transducción de las señales de las citocinas (Anti-JAK) está por determinar en pacientes con Aps (60).

El grupo GRAPPA (*Grup of Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) ha publicado una serie de recomendaciones de tratamiento para los varios dominios clínicos de la Aps de marcada utilidad en el ámbito clínico. Estas recomendaciones se hicieron basadas en la revisión de la literatura y en las diferentes aportaciones de los miembros del grupo GRAPPA (reumatólogos y dermatólogos) para el tratamiento de las articulaciones periféricas, el esqueleto axial, piel y uñas, entesis y dactilitis. Se ha desarrollado una escala de gravedad para ayudar a decidir la terapia en los pacientes con Aps, según esta escala se clasifican como leve, moderada y grave (tabla 7 y 8)(61).

Tabla 7. Definiciones de gravedad en la Artritis Psoriásica según criterios clínicos

	Leve	Moderada	Grave
Artritis Periférica	< 5 articulaciones (D o T) No daño radiológico No LOF Mínimo impacto en QoL VGE del paciente leve	≥ 5 articulaciones (D o T) Daño radiológico IR al tratamiento leve LOF moderada Moderado impacto en el QoL VGE del paciente moderado	>5 articulaciones (D o T) Daño radiográfico grave IR al tto para leve y moderada LOF grave Impacto grave en el QoL VGE del paciente grave
Afectación de piel	BSA <5, PASI <5 Asintomático	No respuesta a agentes tópicos DLQI, PASI <10	BSA > 10, DLQI >10 PASI >10
Afectación del esqueleto axial	Dolor leve No pérdida de la función	Perdida de la función BASDAI >4 >2 sitios de pérdida de la función	Falta de respuesta
Entesis	1-2 sitios No pérdida de la función	2 sitios o pérdida de la función	Perdida de la función de >2 sitios y falta de respuesta
Dactilitis	Dolor leve o ausente Función normal	Erosiones o pérdida de la función	Falta de respuesta

BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Index; ASC superficie de área corporal; DLQI Índice de calidad de vida en dermatología; IR respuesta inadecuada; LOF pérdida de la función física; D dolorosas; T, tumefactas; QoL ,calidad de vida; tto, tratamiento

Tabla 8. Recomendaciones de tratamiento de la Artritis Psoriásica

	Gravedad de la enfermedad	Recomendación de tratamiento	Nivel de evidencia	Nivel de acuerdo
Artritis Periférica	Leve	AINES	A	90.9%
		Inyecciones intraarticulares de glucocorticoesteroides	D	
	Moderada o severa	FAMES:		
	Moderada a severa	Sulfazalacina	A	
		Leflunomida	A	
		MTX	B	
		Ciclosporina	B	
	Fármacos anti TNF α	A		
Afectación esqueleto axial	Leve a moderada	AINES	A	86.4%
		Fisioterapia	A	
		Educación, analgesia	A	
	Moderada a Severa	Anti- TNF α	A	
Entesis	Leve	AINES, terapia física, glucocorticoesteroides	D	87.4%
		Moderada	FAMES no biológicos	
	Severa	Anti-TNF	A	

1.2.7 Mortalidad y comorbilidades

Respecto a la mortalidad de la Aps, existen menos datos comparado con la AR y la evidencia es más conflictiva, ya que algunas publicaciones han mostrado evidencia de que los pacientes con Aps presentan una enfermedad cardiovascular prematuramente lo que podría contribuir a un aumento en la mortalidad (62), otros estudios sin embargo, no han mostrado un aumento en la mortalidad entre los pacientes con Aps comparados con otros pacientes con AR y psoriasis (63). De la misma manera, no existen estudios epidemiológicos extensos sobre el uso de anti-TNF α y reducción de la mortalidad en pacientes con Aps, aunque cada vez existe más evidencia. En un reciente estudio de Tam

et al se mostró que el uso de anti-TNF α se asoció con una disminución del grosor de la placa media e íntima de la carótida y otros diferentes marcadores de la inflamación, lo que podría apoyar que tiene un efecto beneficioso sobre la mortalidad en estos pacientes (64).

1.3 Lupus Eritematoso Sistémico

1.3.1 Concepto y epidemiología

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune y sistémica caracterizada por diversos fenotipos clínicos y la presencia de auto-anticuerpos. El LES puede afectar casi a cualquier órgano y cursa con periodos de exacerbación y de inactividad prolongada difíciles de predecir. La presentación de la enfermedad varía entre las formas leves de la enfermedad, en la que solo se afecta la piel, hasta las formas graves en las que existe daño orgánico severo y que afectan de forma preferente al riñón y sistema nervioso central (SNC) (66).

El LES muestra una amplia variabilidad geográfica y étnica tanto en su presentación clínica como en su epidemiología. De forma característica afecta principalmente a mujeres en edad fértil con una relación mujer/varón de 10/1. Esta diferencia es menos evidente entre la población anciana y la población infantil donde los ratios de diferencia entre hombre y mujer son de 2-6:1 y 3-8:1 respectivamente (67). El LES es una enfermedad crónica, que afectan en la mayoría de los casos a un sector de la población laboralmente activo (el 75% tiene entre 16 y 55 años), produciendo un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes al limitar de forma importante las actividades de la vida diaria. Ocasiona una gran discapacidad, con pérdida de la actividad laboral lo que genera graves consecuencias tanto para los propios pacientes como para los distintos sistemas sanitarios. El LES es relativamente poco frecuente, aunque en los últimos años se ha observado un incremento en su incidencia posiblemente asociado a una mejora de los procedimientos diagnósticos que han permitido identificar las formas más leves y/o precoces de la enfermedad. La prevalencia de la enfermedad es muy variable y oscila entre las distintas series reportadas, debido en parte a las diferencias geográficas y raciales, así como por la metodología

empleada en los estudios sobre todo a la hora de definir los criterios de LES. En general se acepta una prevalencia entre 40-150 casos por 100.000 habitantes, con diferencias observadas en algunas zonas de África donde la prevalencia es baja o la observada en Brasil donde es relativamente alta (67). El estudio LUMINA (*Systemic Erythematosus Lupus in a Multiethnic Cohort*) observó que los pacientes afro-americanos y los hispano-americanos tienden a presentar formas más graves de la enfermedad y en edades más tempranas al compararlos con los pacientes caucásicos. En este mismo estudio se observó que la prevalencia del LES es 6-7 veces mayor en los afroamericanos y afrocaribeños que emigran a Europa que en los descendientes directos de europeos (5). En relación a la prevalencia del LES en España, se han publicado varios estudios. Uno de ellos es el estudio EPISER (Estudio epidemiológico de la Sociedad Española de Reumatología), en el que se estimó que la prevalencia de la enfermedad en la población española adulta era de 91 por 100.000 habitantes (IC 95% 30-330)(68). A pesar de que no se trata de una estimación muy precisa, los datos se encuentran dentro de los límites observados en otras series poblacionales. En otro estudio de ámbito nacional, publicado por Rúa-Figueroa *et al* (69) se estimó una prevalencia inferior que en el estudio EPISER (34 por 100.000 habitantes) y una tasa de incidencia anual de 3,64 (IC 95% 2,93-4-35) por cada 100.000 habitantes en el caso de mujeres y de 0,54 (IC 95%: 0,26-0,82) por cada 100.000 habitantes en el de los hombres. Esta prevalencia descrita por López *et al* es similar a la observada en países como Inglaterra, Norte Irlanda y Dinamarca, pero más baja que la encontrada en Suiza e Islandia. Por último, en el estudio de Alonso *et al* en el que se analizó la población del noroeste español, se observó una tasa de incidencia anual de 3,6 por 100,000 habitantes-año, a partir de los 15 años de edad (IC 95%: 3,0-4,2), siendo mayor en mujeres [5,9 por 100.000 habitantes-año (IC 95%: 4,9-7,0)] que en varones [1,1 por 100.000 habitantes-año (IC 95%: 0,7-1,7)] (70).

1.3.2 Etiología

Los factores que determinan el inicio y la progresión de la enfermedad son desconocidos, sin embargo, se cree que influyen factores ambientales, genéticos y hormonales. Aunque

se desconoce el origen de la enfermedad, el LES es una de las enfermedades autoinmunes con un componente de riesgo genético más marcado (riesgo entre hermanos ~ 30). La concordancia entre gemelos homocigotos sugiere un relevante papel de los factores genéticos así como ambientales en la susceptibilidad para desarrollar LES con tasas de concordancia entre gemelos homocigotos de entre 11% y 57% (71). Junto a la fuerte asociación con la región *HLA-DRB1*, especialmente los alelos de clase II *HLA-DRB1*03:01* y *HLA-DRB1*15:015* en poblaciones europeas, las estrategias de clonaje posicional permitieron la caracterización de otros genes como *IRF5* (Interferon Regulatory Factor 5), *BLK* (B Lymphoid Tyrosine Kinase) y *STAT4* (Signal Transducer and Activator of Transcription 4) también fuertemente asociados a la enfermedad.(66, 71-73) En los últimos años los estudios de genoma completo (*GWAS, Genome-Wide Association Studies*) han permitido la identificación de más de 40 *loci* de susceptibilidad de desarrollar LES entre ellos podemos mencionar al *ITGAM* (Intergrin Alpha M), *FcγR* (Fcγ receptor) *PRDM1-ATG5* (PR Domain Zinc Finger Protein 1-Autophagy Related 5 Homolog) y *TNFAIP3* (Tumor Necrosis Factor Alpha Induced Protein)(50, 74)

El desarrollo tecnológico de los últimos años a su vez ha proporcionado grandes avances en el estudio de las enfermedades complejas permitiendo identificar nuevos subgrupos de pacientes en base a un patrón molecular, identificar perfiles de expresión predictivos de respuesta a tratamiento, así como determinar nuevos genes y vías génicas que no se habían asociado con anterioridad a la enfermedad. En este sentido, algunos estudios han descrito asociaciones de locus como *LRRC20* (Leucine Rich Repeat), *PPM1H* (Protein Phosphatase 1 H) , *LPAR1* (Lysophosphatidic Acid Receptor 1), *ANKS1A* (Ankyrin Repeat and Sterile Alpha Motif Domain 1) y *VSIG2* (Immunoglobulin Domain Containing 2) con perfiles serológicos específicos (i.e. anticuerpos anti-DNA nativo, anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB) en pacientes con LES (75-77). Así como diversos estudios que describen la asociación de los polimorfismos del transductor de señal y activador del factor de transcripción 4 (*STAT4*, Signal Transducer and Activation of Transcription 4) con los fenotipos más graves de LES, caracterizados por una edad más joven al diagnóstico, más alta frecuencia de nefritis, insuficiencia renal, eventos cardiovasculares, anticuerpos anti-

DNA nativo y anticuerpos antifosfolípidos (71, 78). Entre los factores ambientales asociados al LES y que se revisarán en profundidad en apartados posteriores destacan el tabaco, la exposición a radiación ultravioleta, el hábito enólico e infecciones virales.

1.3.3 Patogénesis

El LES es una enfermedad multifactorial que presenta una susceptibilidad genética y ambiental y en donde existen alteraciones en la respuesta inmune innata y adaptativa con una eliminación deficiente de las células apoptóticas. La inmunidad de las células B y la señalización de las células T también están implicadas en la patología (67)

El desarrollo de LES se asocia a un defecto en la depuración de las células apoptóticas. Existe un fallo de los fagocitos para remover el material apoptótico eficientemente por lo que se producen fragmentos de partículas nucleares que son capturados por las células presentadoras de antígenos y mediante la interacción con células B y T desarrollan los anticuerpos antinucleares característicos de la enfermedad (67). Existen moléculas de adhesión entre las células apoptóticas y los fagocitos. Una de ellas en especial, la MFG-E8 ha sido reportada en pacientes con LES. Se ha mostrado una intensa actividad policlonal de las células B. Existe una tendencia a la producción de células B inmaduras. Entre las alteraciones en las células B en la sangre periférica se encuentra un aumento de las células B CD27+/IgD- que son menos susceptibles a la inmunosupresión y las CD27-/IgD- que se asocian con actividad de la enfermedad y con el Lupus renal. Se ha reportado además otro subtipo de células B reguladoras, las CD19+/CD24 que secretan IL-10 que no son funcionales. También existe un defecto en las células T reguladoras de las células B y en estudios se han demostrado defectos en la señalización, adhesión y co-estimulación y en la transcripción de las células T que se encuentran en un estado anérgico (67). Se han identificado cada vez más citoquinas que están implicadas en el proceso inflamatorio y el daño tisular de pacientes con LES. El linfocito estimulador de células B (*BLys*, B Lymphocyte Stimulador), la IL 7, la IL 6, la IL 17 y la IL 18, interferones tipo I y el TNF (Tumor Necrosis Factor) (67).

1.3.4 Manifestaciones Clínicas

El LES cursa con manifestaciones generales como malestar, fatiga, fiebre, anorexia y pérdida de peso. Las manifestaciones cutáneas del lupus pueden ir desde lesiones agudas

como el típico rash malar, subagudas y crónicas siendo el lupus discoide el más común de estas últimas. Otras son la fotosensibilidad, especialmente en áreas fotoexpuestas. La afectación articular del lupus puede afectar las articulaciones en forma de artralgias y artritis. La artritis deformante del LES se puede categorizar en tres tipos 1) artropatía no erosiva, artritis de Jaccoud, 2) poliartritis simétrica erosiva con que produce deformaciones parecidas a las de la artritis reumatoide “rupus” y 3) artritis leve deformante. También se pueden presentar otras manifestaciones clínicas como nódulos reumatoide, miositis, fibromialgia, osteonecrosis y las manifestaciones renales que es una de las manifestaciones más graves de la enfermedad, esta afectación puede ser difícil de identificar clínicamente ya que se presenta desde una nefritis silente a un síndrome nefrótico y una disminución del filtrado glomerular con una progresión rápida a enfermedad renal terminal, así como manifestaciones neuropsiquiátricas que incluye hasta 19 diferentes entidades. Las manifestaciones más frecuentes son la cefalea, los desórdenes psiquiátricos y la disfunción cognitiva, aunque los únicos dos incluidos en los criterios ACR (*American College of Rheumatology*) son el síndrome orgánico cerebral y las convulsiones (79). El espectro del LES también puede presentar afectación gastrointestinal que se puede presentar en forma de enfermedad esofágica, vasculitis mesentérica, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, afectación hepática y peritonitis. Hasta un 50% de los pacientes pueden experimentar anorexia, náusea y vómito sin evidencia clara de afectación del sistema gastrointestinal hepática y del sistema reticuloendotelial. También se presentan anormalidades hematológicas siendo las citopenias como la anemia, la leucopenia, la linfopenia y la trombocitopenia las más frecuentes en el LES aunque estas pueden estar o no inmunomediadas. La afectación pulmonar se caracteriza por anormalidades en la función pulmonar, pleuritis lúpica, pneumonitis, hemorragia pulmonar, embolismo pulmonar e hipertensión pulmonar. Entre las afectaciones cardíacas que pueden presentar los pacientes con LES, la más frecuente es el derrame pericárdico, aunque puede afectar cualquier capa del corazón y producir endocarditis, miocarditis y pericarditis (18).

1.3.5 Diagnóstico

El diagnóstico de LES se basa en los criterios clínicos establecidos en el año 1997. Una importante contribución a la mejora de los criterios internacionales se realizó en el año 2012 con la publicación de los criterios internacionales del grupo clínico de colaboración (SLICC) (tabla 9). Esta clasificación intentó racionalizar los criterios clínicos y también añadió una modesta expansión de las anomalías de laboratorio reconocidas. La nefritis compatible con LES diagnosticada por biopsia en la presencia de anticuerpos antinucleares o anti DNA, en la ausencia de otras manifestaciones de LES se considera suficiente para que un paciente pueda ser diagnosticado de LES. Los síntomas y las anomalías de laboratorio son acumulables y no necesitan estar presentes al mismo tiempo (67).

Tabla 9. Criterios de clasificación de Lupus Eritematoso Sistémico (2012) (79)

Criterios clínicos e inmunológicos para la clasificación de LES <i>Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)</i>	
Criterios clínicos	
1.	Lupus cutáneo agudo Eritema malar lúpico (no cuenta si es lupus malar discoide) Lupus ampoloso Necrolisis epidérmica tóxica como variante de LES Eritema lúpico maculopapular Eritema lúpico fotosensible ó lupus cutáneo subagudo
2.	Lupus cutáneo crónico Lupus discoide clásico Lupus hipertrófico (verrucoso) Paniculitis lúdica (lupus profundo) Lupus mucoso Lupus eritematoso tumidus Lupus sabañón (lupus chillblain) Sobreposición lupus discoide/liquen plano
3.	Úlceras orales: Orales o Nasales
4.	Alopecia no cicatrizante
5.	Sinovitis en dos ó más articulaciones
6.	Serositis
7.	Renal:proteína/creatinina en orina o orina de 24 horas representando > 500 mg de proteína/24 horas ó cilindros hemáticos
8.	Neurológico : convulsiones, Psicosis, Neuritis múltiple (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria), Mielitis Neuropatía craneal o periférica, estado confusional agudo
9.	Anemia hemolítica
10.	Leucopenia <4.000/mm ³ al menos una vez y linfopenia <1.000 en alguna ocasión
11.	Trombocitopenia
Criterios Inmunológicos	
1.	ANA por encima del rango de referencia del laboratorio
2.	Anti DNA: Por encima del rango de referencia o (por ELISA dos veces el rango de referencia)
3.	Anti Sm
4.	Anticuerpos antifosfolipidos (cualquiera de) Anticoagulante lúpico VDRL falso positivo Anticardiolipinas (IgM, IgG o IgA) título medio o alto AntiB2 glicoproteína (IgA, IgM o IgG)
5.	Complemento bajo: C3, C4 o CH50
6.	Coombs directo positivo :En ausencia de anemia hemolítica

*Deben cumplirse al menos 4 criterios (al menos uno clínico y otro inmunológico) ó nefritis lúpica como único criterio en presencia de ANAS ó anti DNA de doble cadena; ANAS: anticuerpos antinucleares, anti DNA: anticuerpos anti acido desoxirribonucleico

1.3.6 Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con LES debe de ser individualizado y depende de la gravedad o especificidad de los síntomas y/o la afectación de un órgano en particular (18).

a) Tratamiento sintomático

Los AINEs son una terapia de primera línea para los síntomas constitucionales, musculoesqueléticos o serositis leve (18). En pacientes con función renal intacta y que tienen bajo riesgo de sangrado, los AINEs permiten un buen control de los síntomas de enfermedad leve persistente, también pueden usarse como terapia adjunta de los corticoides durante reactivaciones moderadas o severas de serositis y artritis.

Los glucocorticoesteroides son el tratamiento inicial del lupus activo que requiere tratamiento de acción rápida. Los corticoesteroides suprimen rápidamente la mayoría de las manifestaciones inflamatorias de la enfermedad y son muy efectivos en el tratamiento de las reactivaciones de la enfermedad. Sin embargo, los efectos adversos de los corticoides son numerosos por lo que se prefiere utilizar dosis pequeñas y por el menor tiempo posible (18).

Los antimaláricos como la cloroquina e hidroxicloroquina se utilizan de forma frecuente por su capacidad de reducir el número de *flares* y por permitir minimizar el daño orgánico acumulado en estos pacientes, además de ser eficaz en el control de las manifestaciones cutáneas y articulares tanto en las formas leves como graves de la enfermedad. Se ha descrito un perfil favorable de este grupo de fármacos en la prevención de la trombosis asimismo en muchos casos permite la disminución de la dosis de glucocorticoesteroides y una mejora en el perfil metabólico de estos los pacientes. La toxicidad ocular es su principal limitación por lo que es recomendable realizar controles periódicos en oftalmología (18).

b) Tratamiento no sintomático

Fármacos modificadores de enfermedad convencionales (FAMES)

El tratamiento con agentes citotóxicos e inmunosupresores está indicado en los pacientes con manifestaciones graves del LES. Estos medicamentos incluyen al metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida y micofenolato de mofetilo. La ciclosporina y la leflunomida se utilizan con menos frecuencia (80).

El metotrexato es un agente antifolato que posee efectos antiinflamatorios e inhibe la función de los neutrófilos, se utiliza principalmente en los pacientes con LES que tienen afectación articular o cutánea. El efecto adverso más importante es la estomatitis, la supresión de médula ósea, hepatitis, alopecia y neumonitis (80).

La azatioprina es un análogo de la purina que inhibe la síntesis de los ácidos nucleicos. Es efectiva en pacientes con LES que presentan artritis, serositis y manifestaciones mucocutáneas. Además, la azatioprina puede ser utilizada como alternativa en el manejo de la nefritis lúpica leve después de la fase de inducción. Sus efectos adversos son la supresión de médula ósea, intolerancia gástrica y hepatotoxicidad (80).

La ciclofosfamida, un análogo de la mostaza nitrogenada es un agente alquilante y citotóxico que inhibe la replicación del DNA lo que conlleva a la muerte celular. Junto con los glucocorticoesteroides, la ciclofosfamida ha sido el estándar de tratamiento para las manifestaciones más graves del LES incluida la nefritis lúpica, el lupus neuropsiquiátrico y las vasculitis sistémicas graves. Los efectos adversos de la ciclofosfamida incluyen infecciones graves, alopecia, neoplasias e infertilidad (80).

El metabolito activo del micofenolato es un inhibidor reversible de la enzima inosinmonofosfato deshidrogenasa que inhibe la síntesis de las purinas. El micofenolato bloquea la proliferación de células T y B y disminuye la expresión de las moléculas de adhesión, reduciendo de esa manera el flujo de linfocitos a los sitios de inflamación. Los principales efectos adversos que se asocian a su uso incluyen náusea, dolor abdominal, diarrea y la supresión de médula ósea (80).

Fármacos modificadores de enfermedad biológicos (FAMEs biológicos)

Los fármacos biológicos se utilizan cada vez más en los pacientes con lupus que no responden a la terapia inmunosupresora convencional. Entre los fármacos biológicos que actualmente se utilizan podemos mencionar:

1. Belimumab es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente y neutraliza a los factores activadores de las células B (BAFF) solubles sin afectar a otros miembros de la familia TNF. La terapia endovenosa con belimumab está aprobada por la *FDA* (Food and Drug Administration) como terapia aditiva en el tratamiento del LES no renal que tenga ANA y anti DNA positivos y que tenga además un alto grado de actividad. En general la tolerancia del fármaco es buena y la tasa de efectos adversos es reducida. Cabe mencionar que la eficacia del belimumab depende de los niveles séricos de circulación de los BAFF, lo que es variable de paciente a paciente, además el comienzo de acción es lento de 6 a 12 semanas (80).
2. Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que disminuye las células B maduras CD20 positivo. Aunque ampliamente utilizado en la práctica clínica habitual, su eficacia no ha sido confirmada en dos ensayos clínicos controlados, por lo que su uso en el tratamiento del LES continúa siendo controversial. Los efectos adversos más comunes del rituximab incluyen reacciones infusionales, neutropenia e infecciones severas aunque se han reportado dos casos de leucencefalopatía multifocal progresiva (80).

La administración endovenosa de dosis altas de inmunoglobulinas tiene propiedades inmunomoduladoras y ha sido aprobado como terapia del LES. Sin embargo, el mecanismo exacto de acción en el lupus no está claro. Su eficacia ha sido reportada en el tratamiento de pacientes con artritis, trombocitopenia, lupus neuropsiquiátrico, miocarditis, nefritis lúpica, corea etc (80).

Además de los tratamientos mencionados, actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos con otras dianas terapéuticas para el tratamiento de LES, entre ellos podemos mencionar al Abatacept, Epratizumab y Tabalumab entre otros (73).

Tabla 10. Manifestaciones leves, moderadas y graves del Lupus Eritematoso Sistémico y tratamiento (81)

	Definición	Afección	Tratamiento
Manifestaciones menores	Afectan la calidad de vida, pero no suponen una amenaza para la vida y no producen daño irreversible	Fatiga Febrícula Artralgias o artritis Manifestaciones cutáneas Serositis leve	AINE Antipalúdicos
Formas moderadas		Artritis persistente, deformante erosiva Lesiones cutáneas, graves Serositis moderadas Trombocitopenia moderada	Dosis bajas de esteroides (< 0.125mg/kg/día) Metotrexato Azatriopina Leflunomida Anticalcineurínicos
Formas graves	Afección de órgano mayor con peligro para la vida o producción de daño crónico y disfunción orgánica	Afectación renal (GMN proliferativa III o IV, microangiopatía trombótica) Neuropsiquiátrica grave (convulsiones, sd cerebral orgánico, vasculitis, mielitis transversa, vasculitis) Pulmonar (neumonitis lupica y hemorragia alveolar) Cardíacas y vasculares graves (Hipertensión pulmonar, Hipertensión portal) Cutánea muy grave Citopenias graves	Dosis altas de esteroides Micofenolato Ciclofosfamida

AINE, antiinflamatorios no esteroideos

1.3.7 Mortalidad y morbilidad

Los pacientes con LES tiene numerosas comorbilidades debido a la enfermedad, entre ellas se pueden mencionar como las más importantes una aterosclerosis acelerada, un aumento en el riesgo de neoplasias, principalmente el linfoma no Hodking, aunque también se han descrito un aumento de riesgo en el cáncer de pulmón, cáncer de vulva, de tiroides, de pulmón y del hígado (82). Entre los factores de riesgo que contribuyen a la aterosclerosis acelerada que se ha observado en los pacientes con LES, se encuentran un aumento en la prevalencia de la hipertensión arterial y de la diabetes mellitus. Otros factores específicos de la enfermedad que contribuyen a la morbi-mortalidad cardiovascular son la menopausia prematura, elevación de lipoproteínas, insuficiencia renal, el proceso de inflamación crónica, el síndrome antifosfolípido y la exposición crónica a la terapia con glucocorticoesteroides (83). Las infecciones también juegan un papel importante como factores que contribuyen a la morbi-mortalidad de estos pacientes, los principales agentes implicados son los virus (especialmente el virus del herpes Zoster), y los tipos más comunes de infección son similares a las de otros pacientes que no presentan la enfermedad como las infecciones de tracto urinario, infecciones respiratorias y de la piel (18).

2 Variables epidemiológicas de las IMIDs

2.1 Peso

La obesidad se define como la acumulación anómala de tejido adiposo en el organismo. Se estima que aproximadamente el 35% de la población mundial tiene sobrepeso (IMC 25-30 kg/m²) u obesidad (>30 kg/m²). Se ha observado que existe una correlación entre un estado inflamatorio persistente y subclínico en pacientes con obesidad y múltiples desórdenes metabólicos. En los últimos años, se han publicado numerosos estudios en los que observa una correlación entre la obesidad y una prevalencia más alta de enfermedades inmunomediadas (84).

El tejido adiposo secreta una gran cantidad de adipocinas las cuales juegan un papel crucial en la interacción entre el tejido adiposo y el sistema inmune. Se postula que las adipocinas estimulan la desregulación de las células Th17 y las células T reguladoras, así como una inhibición de la actividad de las células B reguladoras. Sin embargo, los mecanismos por los cuales las adipocinas favorecen un estado proinflamatorio son mucho más complejos. En los últimos años varios son los estudios que han investigado la función del tejido adiposo como productor de múltiples mediadores de la inflamación como el TNF α , IL-6, IL-1 y adipocitoquinas como la resistina, adiponectina, leptina y visfatina entre otras, estas últimas tienen un complejo efecto sobre el sistema inmune tanto innato como adaptativo y exhiben propiedades tanto anti-inflamatorias como pro-inflamatorias (tabla 11) (85), sin embargo, en situaciones de obesidad los niveles de leptina, resistina y visfatina que son moléculas conocidas como pro-inflamatorias aumentan considerablemente y a su vez la adiponectina una molécula anti-inflamatoria disminuye. Otro mecanismo patogénico de la obesidad es que promueve el incremento del factor inhibidor de la apoptosis de macrófagos (*Macrophage migration inhibitory factor, MIF*) que a su vez induce la producción de ácidos grasos saturados. Los ácidos grasos saturados pueden activar el inflamasoma (*Nucleotide-binding domain and Leucine-rich repeat Receptor containing a Pyrin domain 3, NLR P3*) y la producción de interleucina 1 β (IL 1 β) e interleucina 18 (IL-18), el aumento de AIM promueve además la formación de complejos

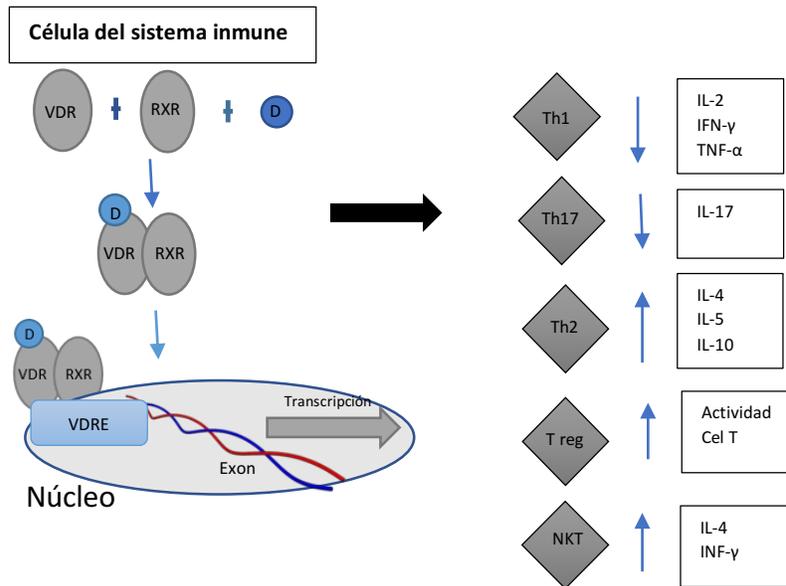
inmunes que favorecen la creación de auto-antígenos que contribuyen a la producción de auto-anticuerpos los cuales están involucrados en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes (84). Otro factor que influye directamente en el acúmulo de tejido adiposo y la producción de adipocinas es la dieta. En un estudio publicado por Brown *et al* (86) describen que la dieta occidental que se caracteriza por ser alta en grasas y azúcares y que es parcialmente responsable de la obesidad, causa una disbiosis, una alteración de la microbiota del intestino que modula la respuesta inmunológica e induce una desregulación del balance de las células Th17/T reguladoras. Se ha descrito que los sujetos con un mayor índice de masa corporal presentan una mayor prevalencia de déficit de vitamina D, aunque los mecanismos por el cual se produce esto todavía no son conocidos con exactitud. Se cree que puede deberse a un secuestro de los metabolitos de la vitamina D por parte del tejido adiposo, y que esto disminuye su biodisponibilidad (87). La vitamina D además, como se explica en la figura siguiente ha sido implicada en la autoinmunidad al contribuir en el aumento en la producción de diferentes líneas celulares, entre ellas las células Th17 y los linfocitos B, así como en la disminución de las células T (88).

Tabla 11. Propiedades de las adipocitoquinas

Adipocitoquina	Propiedades inflamatorias	Efectos sobre la inmunidad	
		Celular	Humoral
Adiponectina	Anti-inflamatorias	↓ moléculas de adhesión endotelial ↓ NF-κB40,41,43 ↓ TNF35 ↓ IL-6 ↓ IFNγ42 ↑ IL-10 ↑ IL-1RA42 ↓ fagocitosis	↓ cel- B ↓ respuesta de cel T
Leptina	Proinflamatorias	↑ TNFα ↑ IL-6 ↑ IL-12 ↑ activación de Neutrófilos (CD11b) ↑ ROS ↑ quimiotaxis ↑ función NK	↑ linfopoyesis ↑ supervivencia de timocitos ↑ proliferación de cel T ↑ respuesta TH1 (IL-2 e IFNγ) ↓ respuesta TH2 (IL-4)
Resistina	Proinflamatorias	↑ TNFα ↑ IL-1β ↑ IL-6 ↑ IL-12 ↑ NF-κB ↑ mol adhesión endotelial (VCAM1 and ICAM1)	ND
Visfatina	ND	↑ IL-6 ↑ IL-8 ↓ Apoptosis de neutrófilos	ND

ND, no datos ;NK, natural killer; IFN, interfeon gamma; TH1 celulas T helper 1; TH2 celulas T helper 2, mol, moléculas

Figura 1. Esquema patogénico del efecto de la vitamina D en la inmunidad



El compuesto activo de la vitamina D 1,25-(OH)₂ vitamina D₃, se une con el receptor de la vitamina D (VDR) e induciendo cambios en su formación aumenta su afinidad al receptor del retinoide X (RXR). El complejo VDR-RXR se convierte en un factor de transcripción que interactúa con los elementos de respuesta de la vitamina D en el núcleo (VDRE) y promueve diferentes regiones de genes que a su vez resultan en la inducción de cambios funcionales en múltiples líneas celulares del sistema inmune, incluyendo Th1, Th17, Th2, T reguladoras y células NKT (*natural killer*)

2.1.1 Artritis Reumatoide

En la AR, varios estudios han examinado la asociación entre el IMC y el riesgo de desarrollo de AR con resultados muy heterogéneos. Algunos estudios han encontrado una asociación entre la obesidad y un aumento del riesgo de desarrollar AR (89-91), particularmente en los pacientes ACPA (*Anti-citrullinated Protein Antibody, ACPA*) negativo, aunque en otros esta asociación no se ha observado (92).

Un reciente estudio prospectivo de la cohorte *Nurses Health Study (NHS) I y II* de EEUU cuyo objetivo fue analizar los casos incidentes de AR, observó una tendencia ascendente del riesgo de desarrollar AR entre las personas con sobrepeso y obesidad, esta relación fue más marcada entre las mujeres menores de 55 años (HR 1.45-1.65). En este mismo estudio también se observó que los sujetos con sobrepeso y obesidad a los 18 años

presentaban un incremento del riesgo de desarrollar AR de un 35% y que este riesgo se incrementaba aún más entre las personas con un historial de obesidad de 10 años o más de evolución (93). Otros estudios adicionales de casos y controles han descrito que los individuos obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) tienen un mayor riesgo de desarrollar AR ACPA negativa (OR 1.6-3.45). Esta misma asociación entre obesidad y el riesgo de desarrollar AR seronegativa se observó en un estudio prospectivo de la cohorte Europea del *Norfolk Arthritis Register* (EPIC-2-NOAR Study)(94). En general los estudios publicados hasta la fecha sugieren que la obesidad predispone al desarrollo de AR, especialmente en individuos ACPA negativo, sin embargo debido a las limitaciones en la selección de casos o en el diseño del estudio discrepan en cuanto a resultados y no permiten confirmar por el momento la posible asociación entre obesidad y riesgo de AR.

En oposición a los datos que revisan la influencia del sobrepeso y obesidad en la AR, se ha evaluado la asociación entre un menor IMC y el riesgo de AR. Se trata de estudios intervencionistas en los que se evalúa si la pérdida de peso puede influir en la incidencia de AR. Los resultados de los estudios que revisan este aspecto han sido muy heterogéneos, esto se debe en parte al tipo de estudios realizados, la variabilidad metodológica que se ha aplicado en cada uno de ellos y a los factores de confusión presente (13, 14).

2.1.2 Artritis Psoriásica

Se ha descrito que los pacientes con Aps tienen un mayor riesgo de obesidad en relación a la población general así como en comparación con los pacientes con psoriasis y artritis Reumatoide (95). Existe evidencia que sugiere que la obesidad es un factor de riesgo independiente tanto para la psoriasis como para la Aps. Recientemente se han publicado dos estudios que analizan el impacto de la obesidad en la incidencia de Aps. El primero de ellos es un estudio realizado en el Reino Unido (Psoriasis N= 73,395; Aps N= 976), en el que Love *et al* (96) observan que un mayor IMC se asocia con un aumento del riesgo de desarrollar Aps independientemente de factores de confusión como el sexo, historial de trauma, consumo de alcohol y de tabaco, estos autores además observan que existe una

relación dosis respuesta, es decir, si se comparan con aquellos individuos con un IMC de <25 kg/m², las personas con un IMC de 25 a 29 tuvieron un riesgo relativo (RR) de desarrollar Aps de 1.09 (0.93-1.28), para aquellas con un IMC entre 30 y 34 el RR fue de 1.22 (1.02-1.47) y para un IMC >35 el RR fue de 1.48 8 (1.20-1.81). Otro estudio realizado en la cohorte NHS II de EEUU que incluyó a 89.049 mujeres y a 146 casos incidentes de Aps también obtuvo resultados similares y observó que la relación entre el IMC se asoció con un aumento en el riesgo incidente de Aps, además, de una relación dosis respuesta entre ambas similar a lo descrito previamente (78).

Es probable que el impacto del IMC en el riesgo para desarrollar psoriasis pueda estar determinado por factores de riesgo genéticos (84). En estudios previos con análisis de GWAS se identificaron un número de genes asociados con el riesgo de psoriasis, entre ellos los que mostraron una asociación más fuerte fueron *IL12B* y *IL23R* (97). En el estudio publicado por Li *et al* se confirmó el riesgo del polimorfismo de *IL12B* pero solo en personas con obesidad, lo que confirmó la relevancia del IMC en la patología de la psoriasis(98)

2.1.3 Lupus Eritematoso Sistémico

Hasta la fecha no se ha demostrado una relación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar LES siendo la información en este sentido muy limitada en el momento actual.

Recientemente un estudio de una gran cohorte de pacientes ha investigado la asociación entre el IMC y el riesgo de desarrollar 43 enfermedades autoinmunes. En este estudio realizado en la población danesa que incluye N=75.008 mujeres seguidas de forma prospectiva durante 11 años los autores no objetivaron una correlación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar LES (99), sin embargo, a pesar de tratarse de un estudio de poder estadístico destacable, no se pueden realizar conclusiones definitivas ya que está limitado por sesgos metodológicos. En algunos estudios se ha observado que un aumento de los niveles de leptina en pacientes con LES. Además, en modelos experimentales con ratones se ha descrito que la leptina, podría promover la supervivencia y proliferación de linfocitos

T autorreactivos, la expansión de las células Th17 y disminución de las células T reguladoras en ratones con predisposición a desarrollar LES. Se ha descrito además, que la hipoliptemia inducida o los ratones de experimentación con deficiencia de leptina han mostrado una disminución en los niveles de las células Th17 y niveles más altos de células T reguladoras (100).

Por tanto, se puede afirmar que la leptina es un importante modulador de la función de las células T y está relacionada con la patogenia de las enfermedades autoinmunes, además de tener un efecto pleiotrópico. Sin embargo, aún se necesita más conocimiento para delimitar con exactitud su efecto en el sistema inmune y su posible efecto en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes (100).

2.2 Café y té

El café es una de las bebidas de mayor consumo en el mundo. La ingesta de café en Norteamérica es de 2 tazas por día mientras que en muchos países europeos el consumo habitual es de 4 tazas al día. Diversos estudios de cohortes prospectivos han demostrado que el consumo de café está asociado a un menor riesgo de enfermedad de Parkinson, enfermedad hepática y diabetes tipo 2 Sin embargo, los efectos del café en el desarrollo de cáncer, enfermedad cardiovascular, así como otros problemas de salud sigue siendo incierto. Para la mayoría de las poblaciones, el café es la principal fuente de cafeína, un estimulante también presente en otras bebidas, alimentos y fármacos. La clasificación CIE-10 no incluye un diagnóstico de dependencia o abuso a la cafeína, pero reconoce los trastornos mentales y de comportamiento asociados al consumo de estimulantes como la cafeína.

El café contiene más de 1.000 compuestos, entre ellos, los que se conocen con propiedades biológicas sobre el organismo son la cafeína, el ácido clorofénico, el cafestol y el kahweol. La cafeína es la sustancia que ha sido estudiada más extensamente, es un derivado de las metilxantinas que a su vez son un derivado metilado de las xantinas. Las xantinas constituyen un grupo de alcaloides utilizados con frecuencia por sus propiedades

estimulantes y broncodilatadoras. Las concentraciones más elevadas de esta sustancia se encuentran en el café, aunque también se pueden encontrar en las hojas de té y en otras plantas. La cantidad de cafeína que se encuentra en una taza de café varía según la preparación, pero se estima que los expresos pueden llegar a contener entre 200-300 mg de cafeína. Se ha observado que la cafeína ejerce sus efectos mediante los receptores de adenosina, que se encuentran distribuidos en diferentes órganos en el organismo, entre ellos el corazón, el endotelio, el hígado, la grasa, los músculos y el sistema nervioso. El mecanismo por el cual el café puede modular el riesgo de enfermedad es multifactorial y no está muy bien definido pero se ha descrito que la cafeína puede afectar el ciclo celular, alterar la reparación del DNA y modificar la respuesta apoptótica (101). Además, se han descrito efectos sobre la inflamación. En el estudio realizado por Zampelas *et al* (102) se analizó el efecto del consumo de café sobre diferentes marcadores de inflamación tales como la interleucina 6 (IL-6), la proteína c reactiva (PCR), la proteína amiloide-A (SAA) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), encontrándose un aumento de los niveles séricos de los marcadores de inflamación en aquellos sujetos que consumieron >200 mL de café al día.

El té es una bebida consumida por más de dos tercios de la población mundial. Se produce a partir de la hoja procesada de la especie *Camellia sinensis*. Los tipos de té varían según el procesamiento de la hoja o de su cosecha y pueden ser el té negro (fermentado), té verde (no fermentado) y oolong (semifermentado). El té está compuesto principalmente por catequinas (42%) y cafeína (3-6%) entre otros compuestos (103). Se ha demostrado que posee efectos antioxidantes, inhibe la actividad proteosómica de las células tumorales, induce apoptosis y ayuda a regular el ciclo celular (101).

2.2.1 Artritis Reumatoide

El consumo de café ha sido evaluado en diversos estudios como posible factor de riesgo de Artritis Reumatoide (AR) con resultados heterogéneos. Entre estos trabajos destaca el estudio de un grupo finlandés que observó una asociación entre el consumo de café y el desarrollo de AR factor reumatoide positivo, posiblemente mediante mecanismos que

contribuyen a la producción del factor reumatoide. Otros estudios como el que estudió a la cohorte NHS II (*The Nurses' Health Study, NHS*), el DCH (*Diet, Cancer and Health Cohort*) y el registro NOAR (*The Norfolk Arthritis Register*) no encontraron una relación entre el café, cafeína o café descafeinado y el riesgo de desarrollar AR (104).

En un reciente meta-análisis se observó que altas dosis de cafeína (más de 4 tazas al día) pueden influir significativamente en la incidencia de AR. Esta asociación fue significativa en los estudios de casos y controles, en los estudios de cohortes solo se encontró una tendencia de asociación entre el consumo de café y la incidencia de AR que no alcanzó la significación estadística. En este estudio al estratificar en grupos según AR seropositiva o seronegativa se observó que el consumo de café aumentó el riesgo de desarrollar AR seropositiva pero no la AR seronegativa (101).

En relación al efecto del té en el riesgo de AR, en el estudio de Milkus *et al* (105) que analizó la cohorte norteamericana de *Iowa Women's Health*, se observó que el consumo de té de más de tres tazas al día se asoció con una disminución en el riesgo de AR, esta asociación fue más fuerte entre las mujeres con AR seropositiva. Posteriormente en el estudio de Karlson *et al* (106) no se encontró ninguna asociación entre el consumo de té y el riesgo de AR, ni tampoco con el consumo de cafeína total. Asimismo, en un reciente meta-análisis no se observó asociación entre el consumo de té con una disminución de la incidencia de AR (101).

2.2.2 Artritis Psoriásica

No existen estudios sobre el efecto del café o del té sobre la incidencia de Aps. En un estudio prospectivo publicado en 2012 por Li *et al* (107) se analizó a la cohorte de pacientes de *Nurses' Health Study* (NHS II) y no se observó ninguna asociación entre el consumo de café o cafeína y una mayor incidencia de psoriasis.

2.2.3 Lupus Eritematoso Sistémico

Existen pocos estudios sobre el efecto del café o el té en el riesgo de desarrollar LES. En un reciente estudio publicado por Kiyohara *et al* (18) que analizó el efecto de las bebidas ricas en cafeína se observó una asociación entre el consumo de té negro con un aumento en el riesgo de LES, mientras que el consumo de café no se asoció significativamente con un mayor riesgo. En este mismo estudio se observó que aquellos pacientes portadores de un polimorfismo genético de la *N-acetyltransferase 2* (NAT2), una enzima clave en el metabolismo de la cafeína, tenían una acumulación de los metabolitos no-acetilados de los componentes del café o del té negro y esto a su vez se asoció con un aumento del riesgo de LES.

2.3 Hábito Tabáquico

El consumo de tabaco es uno de los hábitos adictivos más frecuentes en la población. El tabaco puede afectar a múltiples órganos y sistemas como el cardiovascular y respiratorio así como al sistema inmune. Se ha descrito que el tabaco modula la respuesta tanto humoral como celular y podría tener efectos tanto pro-inflamatorios como inmunosupresores a través de mecanismos diversos. Muchas de las enfermedades crónicas más prevalentes son resultado de la indirecta exposición crónica de productos químicos incluidos en el tabaco. En este sentido se ha descrito una mayor incidencia de infecciones y procesos alérgicos entre los fumadores.

a) Composición del tabaco

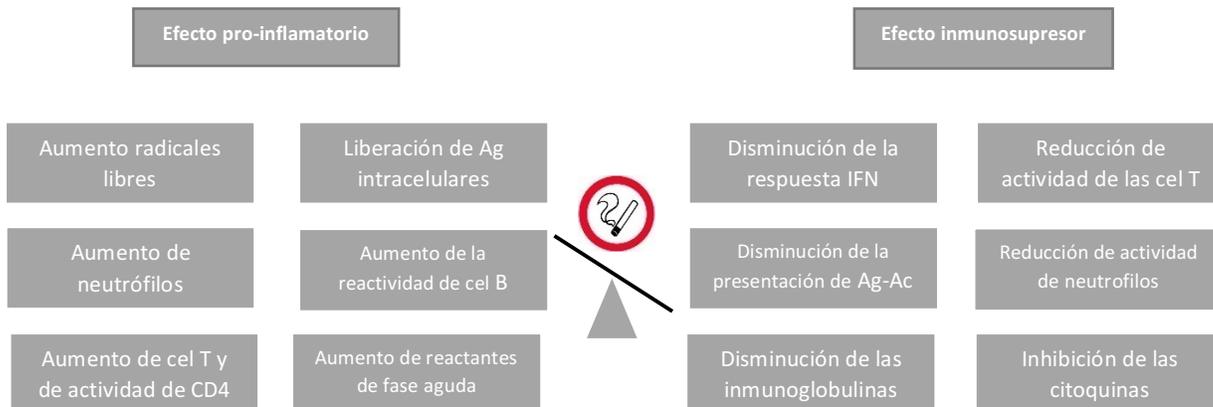
El tabaco al consumirse libera nicotina y otros componentes en partículas fácilmente inhaladas que se depositan fácilmente en los alveolos y posteriormente son absorbidas en el torrente sanguíneo. El humo del cigarro contiene más de 6.000 diferentes compuestos además de la nicotina que incluyen hidrocarburos policíclicos, glicoproteínas

del tabaco y algunos metales, muchos de los cuales son antigénicos, citotóxicos, mutagénicos o carcinogénicos.

b) Efecto del tabaco en el sistema inmune

El humo del cigarro afecta tanto a la inmunidad celular como a la humoral y tiene propiedades tanto inmunosupresoras como proinflamatorias. Entre sus acciones proinflamatorias se encuentran la producción de $TNF\alpha$, interleucina 1-6-8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos.

Figura 2. Efectos del tabaco sobre el sistema inmune



2.3.1 Artritis Reumatoide

2.3.1.1 Tabaco y riesgo de desarrollar Artritis Reumatoide:

Hasta la fecha el tabaco es el único factor ambiental confirmado que se asocia al riesgo de Artritis Reumatoide (AR) (108).

La relación entre el tabaco y el riesgo de desarrollar AR ha sido evaluada en diferentes tipos de estudios y en diferentes poblaciones. La asociación entre AR y el consumo de tabaco se observó inicialmente en la población europea aunque recientemente se ha observado una asociación similar en pacientes con ascendencia afroamericana. En el estudio realizado por Mikuls *et al* (109), los pacientes afroamericanos fumadores tenían dos veces más posibilidades de tener AR comparado con los controles, esta asociación fue más fuerte entre aquellos con un hábito tabáquico de más de 10 años.

Se ha descrito que la frecuencia del hábito tabáquico también puede influir en el riesgo de AR, en este sentido, un estudio prospectivo que incluye pacientes originarias de Iowa “Iowa Women’s Health Study” (IWHS) (110), observó que los fumadores activos tenían un riesgo dos veces mayor para desarrollar AR, un riesgo que se incrementó entre aquellos que consumían un mayor número de paquetes-año. En este estudio el riesgo de AR atribuido al consumo de tabaco fue del 18%. Estos resultados sugieren que uno de cada 6

casos incidentes de AR se podrían evitar al eliminar el tabaco de su estilo de vida (111). En el estudio publicado por Costenbader *et al* (112) también se observó una fuerte relación dosis-respuesta entre el número consumido de paquetes-año y el riesgo de desarrollar AR, así, consumir más de 15 cigarrillos al día y por más de 20 años se asociaron a una mayor incidencia de AR. Estos resultados también se confirmaron en el metaanálisis realizado por Sugiyama *et al*, donde el riesgo de desarrollar AR fue más importante entre los individuos con un historial de hábito tabáquico de más de 20 años (113).

En relación a la exposición al humo del tabaco y el riesgo de AR la información es limitada. En este sentido, en el estudio *Nurse's Health Study* (NHS) (112) no se describe una asociación entre riesgo de AR y ser fumador de forma pasiva. Respecto a los individuos exfumadores. En un estudio prospectivo que incluyó mujeres post-menopáusicas, describieron que las ex fumadoras que abandonaron el hábito tabáquico 10 años o más, equipararon su riesgo de desarrollar AR con las personas no fumadoras (111). Sin embargo en el estudio de Costenbader *et al*, comentado con anterioridad se observó que el riesgo de desarrollar en AR en los pacientes fumadores permaneció hasta 20 años después de haber dejado el hábito tabáquico (112).

Varios autores han descrito que el hábito de tabáquico se ha asociado a riesgo de AR en individuos genéticamente susceptibles, especialmente en los portadores del epítipo compartido *HLA-DRB1*. La relación *HLA-DRB1* y tabaco es lineal y aumenta según el número de paquetes/año que se consuman, asimismo esta relación es más marcada entre los pacientes con AR ACPA-positivo y no se observa entre los pacientes con AR ACPA-negativo. La asociación de ser fumador o ex fumador en sujetos portadores del alelo *HLA-DRB1* incrementa el riesgo de desarrollar AR ACPA positivo 21 veces al compararlo con individuos sin hábito tabáquico y que no son portadores de los alelos *HLA-DRB1* (13).

El hábito de fumar también se ha relacionado con el desarrollo de autoanticuerpos reorganizadores de proteínas citrulinadas (ACPA) especialmente los péptidos cíclicos anticitrulinados (CCP2). El grupo de Klareskorg *et al* han identificado proteínas citrulinadas en el lavado broncoalveolar de pacientes fumadores. Basado en estas observaciones, este

grupo propone que la exposición a largo plazo al humo del cigarro y posiblemente a otros estímulos ambientales puede acelerar la deaminación de la arginina a citrulina en péptidos de antígenos presente en los pulmones, bajo el contexto de que la citrulinización aumenta la inmunogenicidad del antígeno(114). Una respuesta inmune a las proteínas citrulinizadas puede ser inducida en individuos que sean portadores del epítipo compartido. Estos eventos iniciales podrían ocurrir años antes del inicio de la enfermedad, preparando a los individuos que sean genéticamente susceptibles a desarrollar respuestas inmunes secundarias a la expresión de autoantígenos citrulinados en la membrana sinovial de las articulaciones (111).

La relación entre el hábito tabáquico y el desarrollo de ACPA ha demostrado ser más fuerte en los pacientes portadores de al menos uno de los alelos DR4 (108). También se ha observado en estudios más recientes que la interacción entre fumar y el epítipo compartido es más efectiva en la presencia de anticuerpos anticitrulinados alfa enolasa, un subtipo de ACPA que es altamente específico para AR (115). No se ha probado la misma interacción entre el hábito de fumar y la exposición al *PTPN22 1858T*, un polimorfismo que también ha sido relacionado a la producción de ACPA (108).

La compleja relación que existe entre el efecto acumulativo de fumar y el epítipo compartido también ha sido investigada recientemente por Källberg *et al* (116), en su estudio, ellos observaron un riesgo atribuible de hasta el 55% al efecto del fumar sobre el riesgo de desarrollar AR ACPA positivo en individuos homocigotos para el epítipo compartido.

Existen otros riesgos genéticos que podrían interactuar con el efecto nocivo que tiene el hábito de fumar sobre el riesgo de desarrollar AR. El cigarro contiene más de 4.000 constituyentes, la mayoría de los cuales son potencialmente tóxicos o carcinogénicos. El metabolismo del humo del tabaco se regula por diferentes enzimas de fase I y II.

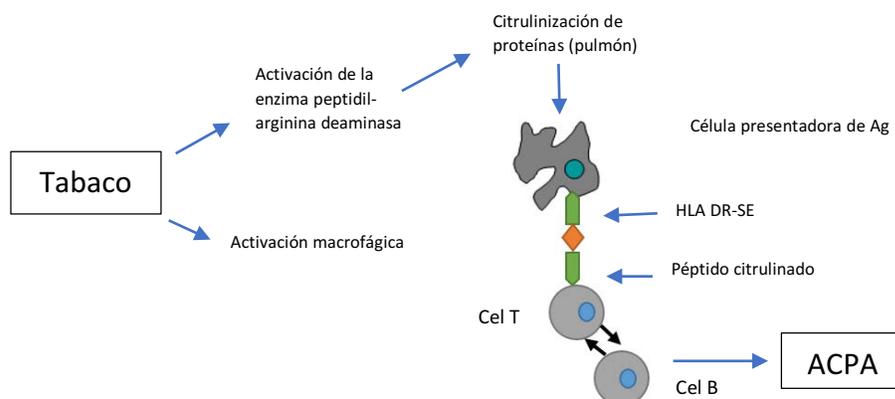
Algunos polimorfismos funcionales en genes que codifican para estas enzimas se han implicado como factores de riesgo tanto para el desarrollo de AR como para el desarrollo de cáncer (111). Además, del riesgo que se observa en la presencia de los alelos del

epitope compartido, también se ha observado que el riesgo de desarrollar AR entre mujeres que son portadoras de una delección en el alelo de la *S. glutathione* transferasa (*Glutathione S-Transferase, GST*) *Mu-1* (un genotipo que se observa en un ~50% de los caucásicos) es mayor (117). Un reciente estudio de la NHS reportó interacciones estadísticamente significativas y aditivas entre fumar y la delección homocigota en el loci T1 de la GST y el riesgo de desarrollar AR seropositiva (118). En este estudio se observó que los fumadores compulsivos, consumidores de más de 10 paquetes – año que además, eran portadores del genotipo nulo *GSTT1* fueron 2.7 más propensos a desarrollar AR seropositiva, en contraste de los que eran portadores de un genotipo *GSTT1* funcional que solo fueron 1.4 veces más propensos a desarrollarla.

Los mecanismos biológicos que existen entre fumar y el aumento del riesgo de desarrollar AR son de especial interés. Una hipótesis propuesta es el efecto antiestrogénico de fumar, ya que los estrógenos han mostrado suprimir la inmunidad mediada por células y de esta manera este efecto antiestrogénico podría proteger contra las enfermedades mediadas por células T como la AR (111).

Se ha observado que el consumo de tabaco modula la proliferación y muerte celular de los linfocitos, esto induce nuevos epítopes, ya sea de forma directa a través de la oxidación de epítopes ya existentes o indirectamente interfiriendo en la eliminación de las células apoptóticas, con la consiguiente exposición de antígenos intracelulares secuestrados del sistema inmune y estimulando la población de células presentadores de antígenos presentes en los pulmones, amplificando así la capacidad presentadora de nuevos antígenos, lo que facilitaría el desarrollo de fenómenos de autoinmunidad. Además, el humo de tabaco contiene altas cantidades de radicales libres que puede aumentar la generación y activación de radicales libres endógenos que pueden interactuar con el ADN causando mutaciones genéticas que podrían ocasionar fenómenos autoinmunes (54).

Figura 3. Hipótesis fisiopatogénica de la producción de los anticuerpos citrulinados (ACPA) en la AR



2.3.1.2 Tabaco y actividad de la enfermedad/curso clínico en la Artritis Reumatoide

El hábito tabáquico también se ha relacionado con una menor respuesta al tratamiento ya sea con FAMEs sintéticos o biológicos (119).

Se ha observado que los pacientes fumadores necesitan una mayor cantidad de FAMEs para el control de la enfermedad comparados con los no fumadores, además de que estos últimos tienen una mayor probabilidad de mejoría de la enfermedad. Además, se ha observado que los pacientes con AR que son fumadores mostraron una menor respuesta al tratamiento con un antagonista TNF y esta asociación también se observó en pacientes exfumadores al momento del inicio del tratamiento. También se ha mostrado una menor respuesta al tratamiento con FAMEs convencionales. En un reciente estudio, el hábito tabáquico se asoció con una menor respuesta a metotrexato (MTX) de hasta un 40% menos comparado con los no fumadores y también con una menor respuesta al tratamiento anti-TNF hasta un 43% dependiendo de la intensidad del hábito tabáquico (120).

Los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de muerte prematura que la población general, principalmente por un aumento en las enfermedades cardiovasculares, el cual se

encuentra aumentado por el estado por-inflamatorio propio de la enfermedad y los factores de riesgos cardiovasculares clásicos (108). En el estudio publicado por Farragher *et al* (121) que incluyó pacientes con poliartritis inflamatoria pertenecientes al *Norfolk Arthritis Register (NOAR)*, se observó que los individuos fumadores basales tenían un aumento en el riesgo de mortalidad comparado con los no fumadores (HR=1.54) sin importar la duración del hábito tabáquico. En este mismo estudio se observó que ser portador de los alelos de riesgo del gen *HLDRB1* se asoció a una muerte prematura entre pacientes con poliartritis inflamatoria.

2.3.2 Artritis Psoriásica

La asociación entre hábito de fumar y la Aps o psoriasis ha sido bien establecida en diferentes estudios. En términos generales se estima que la prevalencia del hábito tabáquico es menor entre los pacientes con Aps al compararlos con los pacientes con Ps sin artritis. Entre los pacientes con Ps el tabaco es un factor de riesgo de enfermedad existiendo una relación dosis-respuesta. La asociación del gen de *HLA-C06* y el tabaco ha sido relacionado con el riesgo de psoriasis (122).

Entre los pacientes con Aps se ha descrito que el desarrollo de artritis entre los pacientes con psoriasis puede estar condicionado por el consumo de tabaco. El tiempo en desarrollar artritis psoriásica entre los pacientes que inician el hábito tabáquico de forma posterior a ser diagnosticados de psoriasis es mayor, efecto que se ha asociado a polimorfismos del gen de la IL-13 (1).

Se ha descrito una correlación positiva entre ser fumador activo, la intensidad y la duración del hábito tabáquico y el riesgo de desarrollar una Aps (123).

Así mismo, otros estudios han observado una asociación inversa entre el hábito tabáquico y el desarrollo de la Aps asociadas a una disminución de la expresión de la (IL) 1 β , IL8 y una respuesta alterada de las vías de los receptores *toll-like* a los agentes infecciosos. Otro de los mecanismos que podría explicar el efecto protector del tabaco es la activación del receptor nicotínico y la inhibición de las vías pro-inflamatorias intracelulares que se

asocian con el desarrollo de artritis. En un estudio publicado recientemente de 728 pacientes con Aps confirmó esta asociación inversa (OR 0.57) solo en aquellos pacientes con Aps *HLA-C*06* negativo (124).

2.3.3 Lupus Eritematoso Sistémico

Se ha descrito un mayor riesgo de desarrollar LES entre las personas que son fumadoras. La mayoría de los estudios que evalúan esta asociación se han desarrollado en diferentes zonas geográficas y en diferentes poblaciones y observan que el ser fumador activo es un factor de riesgo para desarrollar LES. La información es limitada en relación a la asociación dosis-dependiente (125).

Un meta-análisis del año 2004 que incluyó estudios de casos y controles y de cohortes observó que el ser fumador activo proporciona un modesto incremento del riesgo de desarrollar LES al compararlo con los no fumadores (OR 1.50, 95% IC 1.09-2.08) (126). Otros trabajos han descrito que el riesgo alto (127), para fumadores activos (OR 6.7) y para ex fumadores (OR 3.7)(52). Los resultados de los principales estudios que evalúan esta asociación consideran que el tabaco confiere un riesgo inmediato para el desarrollo de LES. Este efecto se atenúa al abandonar el hábito tabáquico y es comparable a los no fumadores. En este sentido dos recientes estudios (128), han descrito que el ser fumador activo o ex fumador aumenta el riesgo de desarrollar LES con un OR de 2.24, y que existe una relación dosis-respuesta significativa entre el número de cigarrillos-año, la fracción fumada de cigarrillo, el grado de inhalación y el riesgo de desarrollar LES. Es interesante que a pesar de esta evidencia, existen dos estudios prospectivos de la cohorte *Nurse's Health Study* (NHS) y el de *Black Women's Health Study* (BWHS) que no observaron una asociación entre el hábito de fumar y el riesgo de desarrollar LES, pero es importante considerar que estos estudios de cohortes incluían solo 67 y 85 casos para cada grupo de LES respectivamente por lo que es posible que el poder estadístico fuera insuficiente para detectar esta asociación (125).

El hábito de fumar se ha asociado a un aumento del riesgo de desarrollar LES en pacientes genéticamente susceptibles (6). También se ha relacionado el tabaco con un probable aumento en la actividad de la enfermedad y de la producción de anticuerpos antiDNA (108). En un estudio retrospectivo realizado por Ghahussy *et al* (129), se estudió la correlación entre fumar y la actividad de la enfermedad. Al analizar esta cohorte se encontró que el score de actividad SLEDAI era significativamente mayor en un periodo de 6 meses en fumadores activos comparados con ex fumadores y no fumadores ($p < 0.001$). Se ha demostrado que existe una relación entre el hábito de fumar en pacientes con LES y el riesgo de desarrollar cáncer (108). Algunos estudios ha demostrado que el hábito de fumar en pacientes con LES reduce la eficacia de la terapia anti-malárica sobre todo en pacientes con lupus cutáneo (108).

Se ha observado que los pacientes que son fumadores activos presentan manifestaciones más graves de la enfermedad, una mayor incidencia de pleuritis y peritonitis y expresan más síntomas neuropsiquiátricos. La nefritis lúpica no parece estar relacionada con la exposición al tabaco aunque este último se ha asociado a un desarrollo más temprano de insuficiencia renal terminal (119). Fumar también se ha asociado con un mayor riesgo de presentar eventos trombóticos y de necrosis avascular (125).

2.4 Hábito enólico

El alcohol es la droga psicoactiva más extendida en España y una de las principales causas evitables de mortalidad prematura, enfermedad y discapacidad (130). El consumo excesivo de alcohol puede afectar a múltiples órganos y sistemas al modular la respuesta inmune e inflamatoria e incrementando el riesgo de infección. Sin embargo, se ha observado que en determinadas enfermedades, que incluyen las enfermedades cardiovasculares entre otras, puede tener un efecto protector.

2.4.1 Artritis Reumatoide

Varios trabajos han examinado la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de AR. Estos estudios han evaluado el efecto que tiene el consumo de alcohol en la AR observando que un consumo moderado de alcohol puede reducir el riesgo (131) y la progresión radiológica en los pacientes con AR (132) asociado a una reducción de los niveles de citoquinas proinflamatorias. Tanto en estudios basados en modelos animales así como en humanos, se ha observado que el alcohol puede disminuir la respuesta a antígenos y suprimir la síntesis de citoquinas inflamatorias y quimiocinas, como el TNF α , IL-8 e IL-6 (8). Un reciente estudio examinó la asociación entre el consumo de alcohol y las concentraciones de determinados biomarcadores inflamatorios en sueros de pacientes con diagnóstico de AR desde 1 a 16 años antes del inicio de la AR (AR preclínica) (133). En este estudio se observó que los casos en los que el consumo de alcohol era moderado se asociaron con una disminución en los niveles de IL-6 comparados con el no consumo o el consumo de altos niveles de alcohol. En este mismo estudio se observó además, que existe una relación dosis dependiente entre el consumo de alcohol y niveles más bajos del receptor soluble de TNF II (sTNRF II), pero no se encontró ninguna asociación entre el consumo de alcohol y los niveles de la proteína C reactiva (PCR) en sangre o de las concentraciones de ACPA. En contraste en otro estudio de casos y controles se observó que el consumo moderado de alcohol se asoció a una disminución de los niveles de PCR en pacientes con AR y mostró además, una asociación inversa entre el consumo de alcohol y el desarrollo de daño radiológico (134).

En una reciente revisión sistemática de los estudios que evalúan el posible efecto protector del alcohol en el desarrollo de la AR se observó que existe una relación inversa entre el consumo de alcohol y la AR principalmente en los pacientes que son ACPA positivos. En los pacientes ACPA negativos se observó también esta asociación pero sin ser estadísticamente significativa (135).

Un estudio reciente de casos y controles realizado en los países nórdicos en el que se incluyeron pacientes procedentes de dos poblaciones diferentes de Dinamarca y Suecia

(*Danish Case-Control Study of Rheumatoid Arthritis, CACORA; The Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis, EIRA*), se observó que el consumo de alcohol era más común en los controles que en los individuos con AR. Esta asociación fue dosis dependiente ya que los individuos que se encontraban en el cuartil superior de consumo de alcohol tenían entre 40 y 50% menos de probabilidad de desarrollar AR comparado con aquellos con un consumo de alcohol inferior. Además, se observó que el consumo de alcohol redujo el riesgo de desarrollar AR seropositiva principalmente entre los fumadores portadores del epítipo compartido *HLA-DRB1* (131). Resultados similares fueron reportados de una larga serie de casos y controles del Reino Unido (134). En este estudio, los sujetos no consumidores de alcohol tenían un riesgo 4 veces superior de desarrollar AR al compararlos con los sujetos en los que la ingesta de alcohol era frecuente, asociación que fue independiente de otros factores de confusión incluyendo edad, género y condición de fumador. Estos resultados no han sido observados en por lo menos un estudio prospectivo de una cohorte Norte americana, en este estudio de más de 30.000 mujeres procedentes de la cohorte IWHS, no se encontró asociación entre el consumo basal de alcohol y el riesgo subsecuente de desarrollar AR (136).

2.4.2 Artritis Psoriásica

Se ha descrito que la ingesta frecuente de alcohol es más prevalente en los pacientes con psoriasis al compararlo con la población sana (1).

Se ha observado que el consumo de alcohol puede predisponer a los individuos especialmente a los hombres con historia familiar de psoriasis, a desarrollar psoriasis. Diferentes estudios también han mostrado una asociación entre el consumo de alcohol y un peor pronóstico de la enfermedad. El consumo de alcohol en las mujeres se correlaciona con la gravedad de la psoriasis. El consumo de alcohol en los hombres también se asocia a una resistencia al tratamiento. Un estudio Finlandés que estudió causas de mortalidad entre los pacientes con psoriasis sugirió que el consumo de alcohol se asoció con un aumento en la tasa de mortalidad en los pacientes con psoriasis moderada y severa (137).

Respecto a la influencia del alcohol en la incidencia de Aps, recientemente se ha publicado un estudio de la cohorte NHS con un seguimiento de aproximadamente 14 años, se observó un aumento en el riesgo de desarrollar Aps entre aquellos sujetos con un consumo alto de alcohol de más de 30 gr al día con un HR 4.45 (95% CI 2.07-9.59), se observó además que el riesgo para desarrollar Aps era mayor entre los no consumidores de alcohol comparado con aquellos que mantenían un consumo moderado de 0.1-14.9 g/día (138). En un estudio reciente de casos y controles no se observó asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de desarrollar Aps con un OR de 0.9 (95% IC 0.56–1.50) (42). En un estudio de factores riesgo para el desarrollo de Aps entre sujetos con psoriasis cutánea, tampoco se observó ninguna asociación (72).

2.4.3 Lupus Eritematoso Sistémico

Varios son los estudios en los que se evalúa la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de desarrollar LES. Un estudio llevado a cabo en el Reino Unido por Hardy *et al* (139), describió una asociación inversa y dosis dependiente entre el consumo de alcohol y la susceptibilidad para desarrollar LES. En un reciente estudio japonés (128) se observó que el consumo moderado de alcohol se asoció inversamente con el riesgo de desarrollar LES comparado con los que no ingerían alcohol (OR 0.38, 95% IC 0.19-0.76). Esta asociación no se observó entre los consumidores de más de 7 bebidas alcohólicas por día, pero se mantuvo al ajustar por edad, región, condición de fumador y nivel educativo. Sin embargo, otros investigadores, incluyendo un análisis de una cohorte prospectiva, no observó esta asociación, pero se ha de considerar que la cohorte estudiada (*Black Women's Health Study*) tenía muy pocos casos de LES incidente (125). En un meta-análisis de 6 casos controles y un estudio de cohorte. Wang *et al* (140) describieron un posible efecto protector entre el consumo de alcohol y el riesgo de desarrollar LES, pero solo se observó en aquellos casos que tenían una evolución de 10 años o menos. En un estudio en el que se compara el consumo de alcohol entre sujetos sanos y pacientes con LES describen una relación inversa entre el consumo actual y el riesgo de desarrollar LES. No se observó esta asociación al evaluar la ingesta de alcohol previo al diagnóstico de LES.

La interpretación de estos resultados es compleja aunque la mayoría de los autores describen que ingesta moderada de alcohol podría tener un efecto protector en el desarrollo de LES en estos pacientes (125).

2.5 Variables Socioeconómicas

El nivel socioeconómico es una clasificación social jerárquica asociada a diferentes resultados en la salud y en la enfermedad. Los factores más importantes que pueden influenciar el nivel socioeconómico son el nivel educativo, la clase laboral, la clase social y los ancestros. Estos factores están estrechamente relacionados entre sí y presentan interacciones dependientes (141).

2.5.1 Artritis Reumatoide

Diferencias geográficas e incidencia de Artritis Reumatoide

Las diferencias socioeconómicas parecen afectar a la incidencia de la enfermedad ya que el diagnóstico de Artritis Reumatoide (AR) parece ser inferior en algunas regiones de países en vías de desarrollo. La alta proporción de niños y la menor proporción de pacientes ancianos debido a la baja expectativa de vida podría explicar parcialmente la disminución de casos de AR reportadas en estas regiones (6).

Nivel educativo, clase ocupacional y riesgo de desarrollar Artritis Reumatoide

Además, se ha reportado una asociación inversa entre el nivel socioeconómico medido por la educación y clase ocupacional con el riesgo de desarrollar AR. En un estudio poblacional de casos y controles realizado en Suecia (cohorte EIRA), el riesgo de desarrollar AR entre pacientes sin estudios universitarios fue un 40% superior al compararlo con aquellos con estudios universitarios. Este riesgo también se incrementó un 20% entre los pacientes cuya principal ocupación eran los trabajos manuales al compararlo con aquellos trabajadores que no realizaban tareas manuales. En este estudio

se observó que esta asociación descrita también fue superior entre aquellos individuos factor reumatoide positivo. Los autores plantean la hipótesis de que los pacientes con bajo nivel educativo tienen un limitado acceso al Sistema de Salud, acuden de forma más tardía y tienen mayor riesgo de presentar fenotipos crónicos y más graves de enfermedad (142). Un reciente estudio danés de casos y controles describió que entre los pacientes con bajo nivel educativo el riesgo parece ser superior en los pacientes con AR factor reumatoide positivo y no en aquellos que son factor reumatoide negativo. En otros trabajos se ha observado que el riesgo de desarrollar AR entre los individuos con mayor educación es dos veces menor que los que tienen los niveles más bajos de educación (143).

Factores socioeconómicos y pronóstico de la Artritis Reumatoide

Los factores socioeconómicos parecen influir sobre todo en el curso y en el desenlace de la enfermedad más que en el riesgo de desarrollar AR. Los datos disponibles sugieren que una situación socioeconómica adversa empeora de forma marcada el pronóstico de la enfermedad (1). Estos mismos factores socioeconómicos también se han visto implicados en otras enfermedades crónicas (enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer). Una teoría es que esto podría ser un marcador de exposición ocupacional que podría influir de forma común en este grupo de enfermedades y que deben ser considerados en la evaluación del riesgo individualizado de cada paciente (142).

El nivel educativo de los pacientes con AR también se ha asociado al pronóstico de la enfermedad. Se ha descrito que aquellos individuos que cursaron once años o menos de educación tuvieron un peor pronóstico de la enfermedad y la mortalidad en este grupo de pacientes fue de 2 veces superior a los controles (141).

Además, el nivel socioeconómico se ha relacionado con un peor desenlace en diferentes medidas de la AR tales como un mayor retardo para el inicio de FAMEs, una menor calidad de vida, un aumento de la actividad de la enfermedad, un aumento del uso de los recursos hospitalarios y con un aumento de la mortalidad (84, 144, 145).

En relación a si determinados factores socioeconómicos influyen en la progresión radiológica en los pacientes con AR la información es limitada. En un estudio reciente realizado por Molina *et al* (146) que analizó 1.209 pacientes con AR se observó que los pacientes con un nivel socioeconómico bajo, medido por nivel de educación, ingresos mensuales y ocupación, tenían un mayor retraso en el inicio de del tratamiento con un FAME y una tendencia a una mayor puntuación radiográfica medida por la escala de Sharp.

2.5.2 Artritis Psoriásica

La información sobre el nivel socioeconómico y su impacto en el desarrollo de Aps es escasa y en su mayoría proviene de los pacientes con psoriasis.

En un reciente de la cohorte de pacientes de Toronto se observó una asociación entre un menor nivel de educación y el desarrollo de Aps entre los pacientes con psoriasis. La razón puede ser que un nivel educativo bajo se asocia a un menor nivel socioeconómico, el cual a su vez se asocia con algunos hábitos que pueden aumentar el riesgo de desarrollar Aps tales como el tabaquismo o el consumo de alcohol entre otros. Se puede asociar además a trabajos con una mayor mano de obra, otro factor que también se ha asociado al desarrollo de Aps (147).

2.5.3 Lupus Eritematoso Sistémico

El impacto del nivel socioeconómico y el riesgo de desarrollar Lupus Eritematoso Sistémico (LES) no ha sido tan extensamente estudiado como en la AR. Se sabe que en el LES se presenta de forma más temprana y más grave en los pacientes con ancestros hispánicos, asiáticos y africanos que en los caucásicos. Esto podría estar relacionado en parte con las estructuras familiares, bajo nivel educativo, ocupación laboral, ingresos económicos, aumento de la pobreza y una inadecuada cobertura sanitaria (141). En el estudio de Feldman *et al* (78) se observó que los sujetos que residían en áreas de mayor pobreza tenían una prevalencia más elevada tanto de LES como de nefritis lúpica comparado con

aquellos que residían en áreas de menor marginación. Esta asociación permaneció incluso tras ajustarla por edad, sexo, raza y origen étnico.

En relación a la mortalidad, los grupos de pacientes con LES que presentan una mortalidad más elevada presentan además, niveles más altos de pobreza. La mayor incidencia de insuficiencia renal terminal entre estos pacientes en áreas de mayor pobreza también sugiere una posible relación con un menor acceso al sistema público de salud (141).

Otros predictores importantes de una baja calificación en los cuestionarios de calidad de vida en los pacientes con LES son variables socio-demográficas (como edad avanzada, pobreza, niveles bajos de educación), psicológicas, y culturales (apoyo social inadecuado). En este sentido en los trabajos en los que se estudia la asociación de factores demográficos y riesgo de LES, el origen étnico por sí solo no se consideró un predictor de enfermedad. Estos datos enfatizan la importancia de la condición socioeconómica y de las características personales en los desenlaces de enfermedades crónicas como el LES (148).

2.6 Variables Demográficas y Geográficas

2.6.1 Artritis Reumatoide

La prevalencia de la Artritis Reumatoide (AR) en población adulta es relativamente uniforme en las diferentes regiones del mundo con excepción de Australia y Jamaica donde la prevalencia es alta, y en la región del África sub-sahariana donde la enfermedad tiene una baja prevalencia (6).

Diferencias geográficas y riesgo de Artritis Reumatoide

La prevalencia descrita para la AR oscila entre 0.5 (0.44-0.8)/100 habitantes en el Norte de Europa 0, 0.33 (0.31-0.5/100 habitantes) en el Sur de Europa 0.5/100 habitantes Norteamérica, y 0.35 (0.24-0.36/100 habitante) en países en vías de desarrollo (5).

Asimismo, existen diferencias geográficas dentro de un mismo país en el riesgo de desarrollar AR, según lo publicado en la cohorte sueca EIRA, se observó un riesgo

incrementado de AR entre las pacientes que habitaban en el noroeste y en el oeste de Suecia probablemente condicionado por determinados factores medioambientales característicos de cada región (149).

Diferencias étnicas y riesgo de Artritis Reumatoide

El riesgo de desarrollar AR en la población general puede estar influenciado por el grupo étnico al que pertenece. Se ha descrito un riesgo incrementado de desarrollar AR entre los nativos de las tribus norteamericanas al compararlos con caucásicos en los EEUU. En este mismo estudio se observa que los aborígenes australianos presentan una incidencia menor en relación a la población de origen caucásico (6).

Factores medioambientales y riesgo de Artritis Reumatoide

Se ha observado que determinados factores medioambientales característicos (tabaco, polución), de los países occidentales e industrializados pueden estar asociados al desarrollo de una AR lo que puede explicar en parte la baja prevalencia de AR observada en las áreas trópico-rurales. Esto implica que a su vez podrían existir factores protectores en estas poblaciones que sean responsables parcialmente de la menor prevalencia de la enfermedad (i.e. factores protectores inducidos por parásitos endémicos) (6).

Desde el siglo XIX, se ha observado un incremento de la prevalencia de la AR en Europa. Este periodo coincide con el consumo cada vez más extendido de tabaco y con el inicio de la Revolución Industrial que condicionó una mayor polución ambiental. Se ha descrito en los últimos años que la inhalación de determinadas partículas ambientales pueden inducir en el pulmón un proceso inflamatorio local que podría evolucionar a un proceso inflamatorio sistémico que favorezca el desarrollo de una AR. Esta hipótesis se confirma con lo observado en otras enfermedades como el asma, la bronquitis crónica, las enfermedades cardiovasculares y determinadas neoplasias como el cáncer de pulmón y laringe en las que también se ha descrito un proceso inflamatorio local y sistémico asociado a factores ambientales (8).

Otros estudios que analizan la influencia de la exposición ambiental y su asociación con el riesgo de AR se observaron que las mujeres que residían a menos de 50 metros de una vía

transitada tenían mayor riesgo de desarrollar AR, al compararlas con aquellas que residían a mayor distancia de una vía transitada, esta asociación fue independiente de otros factores de confusión como el hábito de fumar (106).

Así mismo se han descrito diferencias en el riesgo de AR en relación a las poblaciones que se encuentran a una diferente latitud. Las personas que viven en latitudes más bajas también podrían tener un inicio más temprano de AR comparado con aquellas personas que viven en latitudes más altas. En un estudio que comparó la edad de inicio de AR en pacientes de México con pacientes de Canadá (150), se observó que los pacientes mexicanos eran 12 años menores que los canadienses, sin embargo, en este estudio no se incluyeron otros factores de confusión como la presencia de anticuerpos ACPA, ni polimorfismos genómicos que pudieron influir en los resultados.

El tipo de urbanización en que se habita también se ha asociado a un aumento de la prevalencia de AR. Por ejemplo, en la tribu Xhosa de Sudáfrica, la prevalencia de AR es mayor entre las personas que viven cerca de un núcleo urbano que las que viven en un entorno rural. Resultados similares se han obtenido de las poblaciones de Taiwán que viven en entornos urbanos, suburbanos y rurales. Estos resultados sugieren que los factores ambientales pueden afectar el riesgo de AR en individuos susceptibles que comparten un mismo origen genético (5).

2.6.2 Artritis Psoriásica

Se estima que la prevalencia de la psoriasis en la población general está entre el 0,1-2,8%, y en pacientes con artritis alrededor del 7%. La artritis inflamatoria ocurre en el 2-3% de la población general, pero en pacientes con psoriasis la prevalencia de artritis inflamatoria varía del 6-42% (151).

La psoriasis es una enfermedad con una alta prevalencia a nivel mundial. Sin embargo, los datos estimados varían según la localización geográfica donde se realicen, en general es más frecuente en los países de clima frío a compararlo con los países localizados en los trópicos. La prevalencia es mayor entre los países del Norte de Europa y es casi inexistente

en las poblaciones aborígenes de Sudamérica. Las tasas reportadas en países nórdicos y del norte de Europa oscilan entre un 2.8% en Noruega, 1.45 en Suecia, 1.5-2.8% en Reino Unido, 3.5% en el norte de Alemania y 1.43% en España. Las tasas de prevalencia reportadas en Norteamérica son similares y podrían reflejar el origen étnico europeo de la mayoría de los norteamericanos (35).

Los afro-americanos tienen una menor prevalencia de psoriasis comparada con los de raza caucásica. La mayoría de los afro-americanos tiene su origen en el este de África donde la incidencia estimada de psoriasis es la más baja de todo África (35). En la psoriasis, la prevalencia es mayor entre aquellos con antepasados europeos, especialmente en el norte de Europa y probablemente similar en el este y norte de África (35). Estos datos corresponden solo a la psoriasis ya que en la Aps, como se detalla más abajo, establecer las prevalencias es más complicado.

En el caso de la Aps, la principal limitación para establecer su prevalencia ha sido la falta de criterios de clasificación validados para su diagnóstico. En los últimos años se extendió el uso de los criterios CASPAR (*Classification criteria for Psoriatic Arthritis*) para el diagnóstico y clasificación de la Aps lo que ha permitido homogeneizar conceptos y realizar estudios de prevalencia e incidencia centrados en esta patología (36). Al igual que en la Ps, existe una variación geográfica significativa entre los casos de Aps, esto se observa por ejemplo en la baja prevalencia reportada en Japón (37). En este sentido, la marcada heterogeneidad de los estudios dificulta establecer cifras precisas. Existen dos formas de investigar la prevalencia de artritis psoriásica, uno es sobre la población general y otro sobre los pacientes con psoriasis.

Por tanto, basados en estudios de prevalencia de Aps sobre población general encontramos cifras de 0.02% en Suecia, 0.05% en Holanda, 0.056% en el Norte de Grecia, 0.15% en Dinamarca y 0.101% en U.S.A. Si se consideran estudios de prevalencia basados en poblaciones con psoriasis se observa que la prevalencia de Aps se incrementa considerablemente, lo que sugiere que los pacientes con psoriasis que se controlan en clínicas dermatológicas tienen más prevalencia de Aps lo cual se puede deber al hecho de

que tienen una psoriasis más grave y puede que en los estudios basados en la población general no han sido bien evaluados y exista un potencial sub-diagnóstico de Aps (35).

2.6.3 Lupus Eritematoso Sistémico

Los trabajos que revisan las diferencias geográficas y étnicas en la incidencia y prevalencia del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) son muy heterogéneos. En general los datos sobre incidencia varían desde un 1.0/100.000 habitantes en Dinamarca hasta un 8.7/100.000 en Brasil, mientras que la tasa de prevalencia varía desde un 28.3/100.000 en Dinamarca hasta 149.5/100.000 en Pensilvania. Sin embargo, esta variación geográfica puede estar influenciada por la metodología de los estudios más que por diferencias reales entre las cohortes. Algunos estudios realizados en EEUU, Dinamarca, Islandia, Grecia han reportado un aumento de la incidencia con el paso del tiempo, mientras que otros estudios también de Dinamarca, Noruega y el Reino Unido han mostrado que la tasa de incidencia se ha mantenido estable (66).

En relación a las diferencias étnicas, en EEUU se ha observado una prevalencia 2.3 veces mayor entre la población afro-americana. Ésta diferencia también se ha descrito en el Reino Unido, donde la incidencia y prevalencia entre la población afro-caribeña y asiática ha sido hasta 8 veces superior al compararla con los casos de origen europeo. Las tasas más altas de prevalencia han sido reportadas en Puerto Rico con un total de 159/100.000. Estos datos sugieren que los europeos y los descendientes de europeos en el mundo tienen una incidencia más baja de LES que otros grupos étnicos (66).

En contraste con la alta prevalencia de LES en las generaciones descendientes de africanos que viven en los países de Europa y Norte América, la prevalencia en África del este es considerablemente baja, en el Caribe por su parte es intermedia. Esta paradoja se conoce como la "hipótesis del gradiente". Algunas razones a las que se le atribuye la menor prevalencia de LES en África son a las infecciones endémicas de estos países, tales como la malaria e infecciones parasitarias que podrían alterar la respuesta inmune de estos individuos (6).

La contaminación industrial ha sido asociada con el riesgo de LES en dos poblaciones de EEUU (Nogales, AZ y Gainesville GA) que se caracterizan por altos niveles de contaminación donde se han descrito las prevalencias más altas de la enfermedad (1.000 por cada 100.000) (6). Asimismo, algunos estudios realizados con animales han observado que la exposición a ciertas sustancias como el polvo de sílice, mercurio, pesticidas y solventes de metales se asocia a un mayor riesgo de desarrollar LES, lo que sugiere a la contaminación industrial como un factor de riesgo potencial

2.7 Fertilidad

Las enfermedades reumáticas afectan de forma frecuente a pacientes jóvenes, laboralmente activos y muy a menudo en edad reproductiva. En la literatura científica existe una limitada información acerca de diferentes temas relacionados con la sexualidad, el embarazo o la fertilidad en este grupo de pacientes. La fertilidad es la capacidad de un ser vivo de tener descendencia y la subfertilidad está definida por un descenso en la eficiencia reproductiva. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) una pareja es infértil cuando después de doce meses de relaciones sexuales coitales frecuentes sin protección no han conseguido una gestación, independientemente del final que esta pueda tener. La infertilidad afecta hasta un 10.15% de las parejas, y este problema afecta más a hombres y mujeres con enfermedades reumáticas.

2.7.1 Artritis Reumatoide

La AR es una de las enfermedades inflamatorias reumáticas más frecuentes que afecta a mujeres en edad reproductiva. Se describe que aproximadamente un tercio de las mujeres diagnosticadas de AR antes de que finalice su período reproductivo tendrán problemas de fertilidad. Estas pacientes presentan un tiempo de embarazo alargado (TEA), es decir, un tiempo prolongado desde que inician de forma activa una fecundación hasta que consiguen un embarazo. Los problemas de fertilidad en el AR sólo han sido analizados en estudios retrospectivos o a partir de análisis comparativo de registros.

En el estudio publicado por Brouwer *et al* (152) se propone identificar los factores asociados a una tasa más elevada de problemas en la fertilidad en mujeres con AR. En este estudio los autores analizan el TEA de mujeres con AR que participan en la cohorte prospectiva del estudio “*Netherlands on Pregnancy-induced Amelioration of rheumatoid Arthritis (PARA study)*”. Entre todos los factores que se estudian, identifican a la actividad de la enfermedad determinada mediante el índice *Disease Activity Score (DAS28)*, el uso continuados de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o una dosis de prednisona superior a 7.5 mg/día como factores significativamente relacionados con el TEA (152).

La publicación de este estudio representó un paso importante en el conocimiento en esta área. Sin embargo, no debemos olvidar que el estudio PARA no estuvo diseñado para investigar la fertilidad y que, por tanto, existen factores que pueden contribuir a la infertilidad en la mujer que no han sido bien descritos. Por ejemplo, alteraciones ginecológicas, infertilidad de la pareja, el estado psicológico de pacientes afectados de enfermedades crónicas como la depresión, son factores que pueden tener una clara influencia.

En esta misma dirección, Nelson *et al* (83) describió una tendencia a un mayor tiempo para quedar embarazada entre las pacientes con AR, aunque no se observó diferencia en el número de hijos por familia comparado con los controles.

En la siguiente tabla se describe de forma tabulada las posibles causas de subfertilidad en los pacientes con AR y los diferentes efectos de cada una de ellas en la función reproductiva (65).

Tabla 12. Posibles causas de subfertilidad en pacientes con Artritis Reumatoide

Causas	Consecuencias generales	Efectos en la función reproductiva
Edad > 35 años	Disminución del número de folículos, reserva ovárica disminuida	Ciclos anovulatorios
Alta actividad de la enfermedad	Dolor, rigidez, fatiga	Disminución de la libido, disminución de la frecuencia del coito
Depresión	Baja autoestima, imagen negativa corporal	Reducción de la libido, disminución de la frecuencia del coito
AINE's	LUF con dosis altas de inhibidores de la ciclooxigenasa	Ciclos anovulatorios
Ansiedad	Ansiedad sobre el cambio de medicamentos durante el embarazo, miedo a reactivación de la enfermedad durante el embarazo, miedo a la herencia genética de la enfermedad	Decisión de no tener hijos o de limitar el número de hijos

LUF; Síndrome del folículo luteinizado no roto, AINE'S; antiinflamatorios no esteroideos

Asimismo en el artículo de Provost *et al* (153) describen que la relación entre la subfertilidad y la AR es compleja. Los autores consideran que, si bien es cierto que los datos sugieren un aumento de la infertilidad en las mujeres con AR, las causas de esta no han sido suficientemente estudiadas. Pueden estar relacionados factores como la edad materna, una elección personal, disminución de la reserva ovárica, una menor actividad sexual, la presencia de citoquinas proinflamatorias, las medicaciones o una combinación de múltiples factores.

2.7.2 Artritis Psoriásica

La información sobre fertilidad y psoriasis o Aps es poca y se refiere principalmente al uso de drogas con potencial efecto citotóxico como metotrexato (MTX) o las terapias biológicas o al efecto de la enfermedad sobre el embarazo.

En el estudio realizado por Wallenius *et al* (63) que se realizó en una cohorte noruega se observó que los pacientes con artritis inflamatorias crónicas entre las que se incluyeron pacientes como AR, Aps, EA y AIJ eran nulíparas y con una menor tasa de fertilidad comparado con los controles.

Contrario a estos resultados, un reciente estudio publicado en 2014 por Harder *et al* y realizado en Dinamarca se observó que las mujeres con psoriasis no experimentaban un mayor tiempo para quedar embarazadas que los controles (154). De manera similar otro estudio realizado por Seeger *et al*, no encontró diferencias entre la incidencia de embarazos comparado con controles (155), sin embargo, en el estudio de Henes *et al* que incluyó pacientes con AR y espondiloartropatías (Spa) se observó que ambas patologías tenían niveles bajos de la hormona anti-mulleriana la cual se correlaciona con la reserva ovárica (156). La mayoría de los estudios sobre fertilidad en el género masculino han sido realizados en pacientes con Espondilitis Anquilosante (EA) en donde no se han observado alteraciones (157). Algunos estudios en relación a la fertilidad de pacientes con Spa que incluían pacientes con Aps en tratamiento con infliximab tampoco observaron alteraciones en la fertilidad (158).

2.7.3 Lupus Eritematoso Sistémico

La salud reproductiva es un tema de marcado interés en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), ya que hasta un 90% de las pacientes se encuentran en edad reproductiva. Para una mujer con LES la programación del embarazo puede ser compleja en muchos sentidos. La fertilidad puede estar disminuida debido a la actividad de la enfermedad, la terapia con altas dosis de corticoides, afectación orgánica y el uso de agente citotóxicos.

Se estima que el 1% de los pacientes a los que se les realiza un diagnóstico de infertilidad tienen LES, lo que representa un aumento significativo en la prevalencia respecto a la población general. Se ha sugerido que la fertilidad puede estar disminuida en estos pacientes debido a algunas características clínicas como: irregularidades menstruales, ciclos anovulatorios durante la actividad de la enfermedad y las altas dosis de corticoides. La función ovárica puede estar disminuida en pacientes con LES debido a una ooforitis autoinmune lo que lleva a un fallo ovárico prematuro y una reserva ovárica disminuida debido a la presencia de niveles bajos de la hormona anti-mulleriana (159).

La nefritis lúpica produce una insuficiencia renal terminal y secundariamente amenorrea con hiperprolactinemia e hipogonadismo. Además un tercio de pacientes con LES tienen

anticoagulante lúpico positivo o un Síndrome Antifosfolípido asociado, lo que contribuye además a la asociación entre LES y la pérdida de embarazos (159). En este sentido, la tasa de abortos en etapas tempranas y tardías es mayor en los pacientes con Síndrome Antifosfolípido, especialmente en aquellos que además tienen LES. En un estudio realizado por Ostensen *et al* se observó que los pacientes que tenían Síndrome Antifosfolípido y LES tenían un 19% de posibilidades más de tener abortos que aquellos que únicamente tenían el Síndrome Antifosfolípido (82).

Un estudio realizado en una cohorte finlandesa por Ekblom-Kullbert *et al* no mostró diferencias entre el porcentaje de infertilidad entre pacientes con LES y controles que fue de un 16%, aunque cabe destacar que el porcentaje puede estar subestimado ya que algunos de los pacientes jamás habían intentado quedar embarazada (160). Asimismo en un estudio más reciente realizado por Clowse *et al* (161) no se observó un aumento de la tasa de infertilidad entre las mujeres con LES, pero si se encontró una menor cantidad de hijos que los deseados que se asoció principalmente a pérdida del embarazo, así como a limitar voluntariamente el número de hijos por temores acerca del bienestar del niño, la herencia de la enfermedad y a la discapacidad de la enfermedad.

Con relación a la fertilidad en los hombres con LES, existen escasos estudios que lo revisen, aunque se ha descrito una disfunción en la espermatogénesis, así como una concentración menor de esperma, de la motilidad y número de formas normales. En un artículo publicado por Soares *et al* se observó que hasta un cuarto de los pacientes con LES tenían disfunción de células de Sertoli, y niveles bajos de la hormona inhibina B y de la FSH. En este mismo estudio también se reportó una mayor frecuencia de disfunción eréctil (162).

OBJETIVOS

Los objetivos de este proyecto de tesis doctoral son:

1 Objetivo principal

- Describir las características epidemiológicas de una gran cohorte de pacientes representativos de la población española con enfermedades mediadas por mecanismos inmunes como son la Artritis Reumatoide, la Artritis Psoriásica y el Lupus Eritematoso Sistémico.

2 Objetivos secundarios

- Describir y analizar las diferencias epidemiológicas entre los pacientes con Artritis Reumatoide y los controles sanos

- Describir y analizar las diferencias epidemiológicas entre los pacientes con Artritis Psoriásica y los controles sanos

- Describir y analizar las diferencias epidemiológicas entre los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y los controles sanos

- Describir y analizar las diferencias epidemiológicas entre los pacientes con Artritis Reumatoide y con Artritis Psoriásica

MATERIAL Y MÉTODOS

1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal, descriptivo, comparativo y multicéntrico de una gran cohorte de pacientes representativos de la población española con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Lupus Eritematoso Sistémico.

Los pacientes incluidos en el presente proyecto fueron seleccionados en el marco del Proyecto PSE IMID-Kit "Desarrollo de un kit diagnóstico para las enfermedades mediadas por mecanismos inmunes" (PSE-10000-2006-6/PSE-10000-2008-9). Como grupo control se incluyeron sujetos sanos hipernormales para las enfermedades IMID procedentes del Banco Nacional de ADN (Salamanca) y obtenidas también en el marco del mismo proyecto.

2 Proyecto PSE "IMID Kit"

2.1 Definición, objetivos y estructura

El proyecto PSE "IMID-Kit" es un proyecto de investigación biomédica financiado a través de la convocatoria "Proyectos Singulares y Estratégicos. Plan Nacional de Biotecnología" dirigido por la Dra. Sara Marsal (*Grup de Recerca de Reumatologia, Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron*). El proyecto PSE "IMID Kit" agrupa a un equipo humano de más de 250 profesionales de la salud e implica la participación de más de 90 investigadores clínicos de diferentes hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS) constituidos como *Consortio IMID*. El *Consortio IMID* se ha posicionado como una red de investigadores españoles que trabaja en el área de la investigación tanto básica como clínica y que tiene como objetivo el estudio traslacional de las enfermedades mediadas por mecanismo inmunes como son la Artritis reumatoide, la Artritis Psoriásica y el Lupus Eritematoso Sistémico entre otras. Este proyecto científico-tecnológico singular y de carácter estratégico representa el primer proyecto de ámbito nacional en el que participan facultativos de tres especialidades médicas distintas en la obtención de datos clínicos y muestras biológicas para la consecución de un objetivo final común: obtener un kit de diagnóstico robusto y económico para sus respectivas enfermedades. Entre los objetivos secundarios destacan la realización de un estudio de asociación de genoma

completo (*Genome-Wide Association Study o GWAS*) en pacientes con AR de la población española, la creación del *IMID-Biobank* y el estudio global de las enfermedades IMID (*ImmunoMediated Inflammatory Disease*).

En el proyecto PSE IMID-Kit se han incluido muestras, datos clínicos y epidemiológicos asociados de pacientes con 6 enfermedades IMID: artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica y colitis ulcerosa. Este proyecto se inició en el año 2006 y se finalizó en el año 2011, aunque actualmente tiene su continuidad a través del Proyecto INNPACTO, financiado por la convocatoria “Plan Nacional de Investigación, desarrollo e Innovación Tecnológica, Subprograma INNPACTO”. Este proyecto incluye la obtención de muestras longitudinales de las enfermedades IMIDs a estudio con el objetivo de identificar biomarcadores clínicos en base a las muestras de pacientes obtenidas, integrando tecnologías “ómicas” punteras como la genómica, la proteómica, la transcriptómica y la metabolómica.

El equipo coordinador de los proyectos PSE “IMID kit” y subprograma “INNPACTO”, el *Grup de Recerca de Reumatologia, Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d’Hebron (GRR-VHIR)*, liderado por la Dra. Sara Marsal, se ha constituido como un grupo de investigación de referencia, especializado en el estudio genómico de las enfermedades inmunes mediadas por inmunocomplejos. El equipo de bioinformática del GRR tiene una amplia experiencia en la gestión y el análisis de los datos generados por los estudios genómicos y de otras tecnologías de *high-throughput* y ha desarrollado diferentes herramientas capaces de satisfacer diferentes necesidades en diferentes áreas de las ciencias “ómicas”.

Para llevar a cabo su objetivo científico, el *Consortio IMID* está estructurado de forma que se obtienen muestras biológicas e información epidemiológica y clínica de pacientes IMID representativos de la población española.

En cada uno de los centros participantes del *Consortio IMID*, un equipo de 3 personas, el propio facultativo especialista, un residente de 3º o 4º año y un ATS especializado han sido responsables de la obtención de las muestras y de los datos asociados a través de unos

protocolos previamente establecidos. En total, un equipo humano de más de 250 profesionales sanitarios trabajando de forma coordinada a través de todo el estado español ha hecho posible la realización de este proyecto.

2.2 IMID-Biobank

La necesidad de obtener un elevado número de muestras para alcanzar los objetivos del Proyecto Singular y Estratégico “IMID-Kit” dio lugar a la iniciativa de crear un biobanco específico para muestras procedentes de pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas mediadas por mecanismos inmunes: el *IMID-Biobank*. El *IMID-Biobank* fue creado en el marco del proyecto PSE “IMID-Kit” y tiene como primer objetivo almacenar y gestionar las muestras biológicas del proyecto según los estándares de calidad establecidos. El *IMID-Biobank* se ha constituido como un biobanco especializado de referencia internacional en enfermedades inflamatorias crónicas mediadas por mecanismos inmunes. Desde su creación ha estado en constante crecimiento y ha procesado y almacenado más de 13.500 donaciones de pacientes con enfermedades IMIDs. En enero de 2009 el *IMID-Biobank* fue certificado con la ISO 9001:2000 que certifica los elevados estándares de calidad de todos sus procesos y procedimientos, garantizando a su vez la calidad de las muestras. En este sentido, es el primer biobanco de muestras biológicas que ha alcanzado esta certificación de calidad en España.

Para hacer posible la recogida de muestras y datos asociados de los pacientes, el *IMID-Biobank* procedió a la elaboración de aquellos documentos necesarios para estructurar y estandarizar el proceso de recogida de muestras y recogida de los datos asociados en los centros colaboradores. En ellos se describe detalladamente los pasos a seguir durante todo el proceso, desde la recepción del material para la extracción hasta el envío de las muestras y datos asociados al *IMID-Biobank*.

Desde el *IMID-Biobank* se ha mantenido una estrecha relación con los centros colaboradores. Se realizaron múltiples reuniones en las que se explicó todo el proceso de recogida de muestras y datos asociados y se les entregó la documentación necesaria. Se

puso a su disposición un teléfono de contacto y varias direcciones de correo electrónico para la resolución de posibles problemas relacionados con la obtención de las muestras y recogida de datos clínicos y epidemiológicos.

2.3 Pacientes IMID y datos asociados

En reuniones periódicas las distintas comisiones clínicas determinaron los fenotipos IMID de interés para cada una de las seis enfermedades a estudio. Para definir los criterios diagnósticos de las seis enfermedades a estudio se utilizaron los criterios actualmente recomendados por las respectivas Sociedades Científicas. No obstante, los dos objetivos principales en la selección de pacientes fueron incluir fenotipos clínicos bien definidos mediante variables robustas y priorizar aquellos subtipos clínicos que más se pueden beneficiar de un diagnóstico precoz.

En los cuestionarios clínicos para cada una de las enfermedades IMID se definieron los siguientes apartados:

- A) Criterios de inclusión y exclusión
- B) Antecedentes familiares
- C) Comorbilidad
- D) Variables clínicas y biológicas (comunes y específicas de cada enfermedad)
- E) Variables relacionadas con los tratamientos previos
- F) Determinación de la actividad de la enfermedad en el momento de la obtención de las muestras biológicas

Para la recogida de datos epidemiológicos se utilizó el documento utilizado por el Banco Nacional de ADN (BNADN) para sus propios proyectos en el que se recoge información general del donante. El formulario epidemiológico fue común para todos los individuos (pacientes IMID y controles). En el grupo de los sujetos control, se utilizó también un segundo cuestionario específico para caracterizar su hipernormalidad.

El cuestionario epidemiológico contiene los siguientes apartados:

- A) Datos relativos a la obtención de las muestras biológicas
- B) Variables antropométricas (peso, talla)
- C) Actividad física
- D) Hábitos dietéticos
- E) Hábitos tóxicos
- F) Medio de transporte
- G) Idiomas
- H) Situación laboral y profesión
- I) Número de hijos
- J) Cuestionario demográfico
- K) Estudios
- L) Cuestionario genealógico

2.4 Sujetos control

En base a la estructura del proyecto PSE “IMID-Kit”, el Banco Nacional de ADN (BNADN) asumió la obtención de muestras de los individuos sanos, el procesado y almacenamiento, así como la obtención de las variables epidemiológicas mediante el cuestionario desarrollado para tal fin.

El objetivo del estudio PSE “IMID Kit” fue la inclusión de 3.000 controles hipernormales de la población española. Este tipo de individuos control es específico para las enfermedades IMID incluídas en el proyecto y sus características fueron definidas por las distintas comisiones clínicas y el BNADN. En este sentido, la experiencia del BNADN en la obtención de controles de la población española ha sido fundamental para coordinar la red de

Bancos de Sangre del estado español que han colaborado en la obtención de los sujetos control.

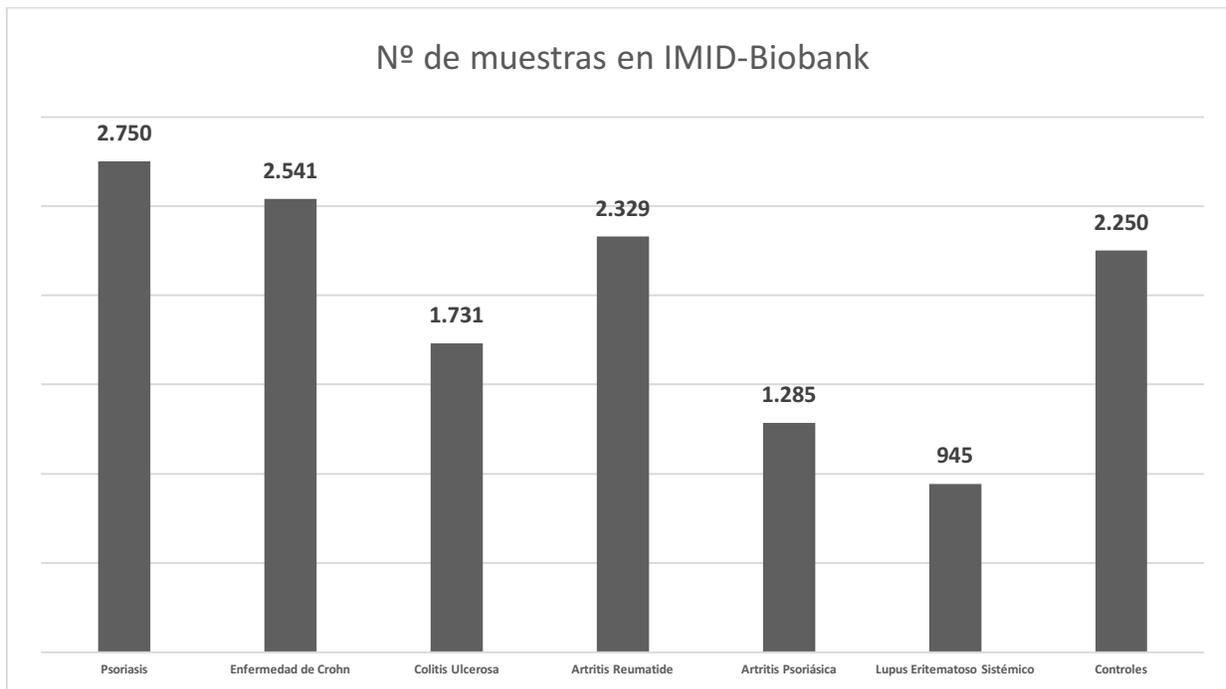
Para el presente proyecto se analizaron los datos epidemiológicos de 1.534 controles sanos manteniendo y siendo superponibles a la distribución geográfica homogénea de todos los centros participantes.

2.5 Situación actual del IMID-Biobank

En el marco del Proyecto PSE “IMID kit”, se han obtenido muestras biológicas y datos asociados de un total de 11.581 pacientes con enfermedades IMID (artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis psoriásica y lupus eritematoso sistémico) y de un total de 2.250 sujetos control.

En el gráfico 1 se detalla la distribución de los pacientes IMID y los sujetos control cuyas muestras están almacenadas en el IMID-Biobank en el marco de los proyectos PSE “IMID-Kit”. Los datos epidemiológicos asociados a las muestras de los sujetos control y de los pacientes con AR, Aps y LES, son el objeto de estudio del presente proyecto de Tesis Doctoral.

Gráfico 1. Pacientes IMID y controles hipernormales cuyas muestras están almacenadas en el IMID-Biobank.



3 Sujetos de estudio

3.1 Pacientes IMID

En el presente proyecto de tesis doctoral se han incluido pacientes con las siguientes enfermedades IMID: Artritis Reumatoide (AR), Artritis Psoriásica (Aps) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Así mismo se ha incluido un grupo de sujetos control, hipernormales para las enfermedades IMID.

3.2 Proceso de inclusión de pacientes

El proceso de inclusión de los pacientes con las enfermedades IMID en el presente proyecto, seleccionados en el marco del Proyecto PSE "IMID Kit" se llevó a cabo en 3 fases:

- Fase I: Selección de pacientes en función de los criterios de inclusión y exclusión definidos para cada una de las enfermedades (AR, Aps y LES)
- Fase II: Obtención y registro de los datos epidemiológicos
- Fase III: Control de calidad y análisis de los datos

Fase I. Selección de pacientes

El número de pacientes incluidos en cada grupo fue de: AR N=2.136; Aps N=1.204; LES N=859, controles = 1.534.

El reclutamiento de pacientes no estuvo sujeto a ningún tipo de muestreo, sino que se les propuso la entrada a todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión, atendidos de forma consecutiva en cada uno de los Servicios de Reumatología de los centros participantes del Consorcio IMID.

Se incluyeron los pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión y exclusión establecidos por las diferentes comisiones clínicas de cada patología y que se encuentran definidos en el proyecto PSE "IMID-Kit". Estos criterios para las enfermedades IMID incluidas en el presente proyecto se detallan en el apartado correspondiente

Fase II. Obtención y registro de los datos epidemiológicos

En las distintas comisiones clínicas y de forma coordinada se acordó el siguiente procedimiento para la obtención de los datos epidemiológicos:

En la primera visita el médico, residente o el enfermero cumplimentó junto con el paciente el cuestionario epidemiológico. En la primera visita de inclusión en el estudio se realizó la medición del peso y talla para el cálculo del índice de masa corporal.

Una vez cumplimentados los datos en el cuestionario epidemiológico, se enviaron junto con la muestra de la semana basal y el consentimiento informado desde cada uno de los Centros participantes al *IMID-Biobank*, donde fueron introducidos en la base de datos del Proyecto PSE “*IMID-Kit*” directamente por el personal técnico del *IMID-Biobank*, excepto los datos epidemiológicos obtenidos de pacientes procedentes del Hospital Vall d’Hebron (HVH) que fueron introducidos directamente por la doctoranda.

El personal técnico del BNADN introdujo los datos epidemiológicos de los sujetos control directamente en la aplicación LIMS del BNADN y posteriormente fueron exportados a la base de datos del proyecto PSE “*IMID Kit*” para su análisis.

A partir de julio de 2012 la doctoranda participó activamente en la obtención y registro en los cuestionarios específicos, de los datos epidemiológicos de los pacientes procedentes del HVH (N=322).

Al igual que todos los centros participantes, la doctoranda dispuso de un usuario y una contraseña de acceso para la introducción de los datos epidemiológicos de los pacientes del propio centro. La doctoranda fue la responsable del registro de los 300 pacientes participantes en el proyecto PSE “*IMID Kit*” procedentes del HVH. Esta fase del estudio se realizó de acuerdo a la siguiente sistemática: revisión de los cuestionarios y de su debida cumplimentación, obtención de los datos requeridos e introducción en la aplicación *online* <http://imid-kit.bsc.es>

Con el objetivo de proteger la base de datos contra accesos no autorizados, se procedió a la utilización de un sistema de encriptado para la protección de los datos.

Este proceso se realizó de manera gradual y el mayor volumen de trabajo se llevó a cabo una vez finalizada la selección de pacientes y el proceso de obtención de los cuestionarios. Esta fase se extendió a lo largo de 6 meses durante el periodo de enero de 2013 a Julio de 2013. A partir de Julio del 2014 la doctoranda se incorporó formalmente y a dedicación completa en el *Grup de Recerca de Reumatologia del Insitut de Recerca* del HVH para iniciar el proceso de análisis de datos.

Fase III. Control de calidad de los datos epidemiológicos

Una vez finalizado el periodo de selección e inclusión de los pacientes se procedió a verificar el estado del registro de los datos asociados al cuestionario epidemiológico, realizando un control de calidad y supervisando el grado de cumplimentación de los datos de cada centro.

3.3 Criterios de inclusión y exclusión

a) Artritis Reumatoide

Criterios de inclusión

- Pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de AR definidos por el ACR (1987) y/o 2010
- Pacientes con AR de más de dos años de evolución desde el inicio de los síntomas
- Edad \geq a 18 años
- Caucásico
- Abuelos y padres de origen español

Criterios de exclusión

- Psoriasis (se pueden incluir pacientes que hayan desarrollado psoriasis asociada a una terapia biológica)
- Enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn o Colitis ulcerosa)

b) Artritis psoriásica

Criterios de inclusión

- Pacientes que cumplan los criterios diagnósticos CASPAR de Aps
- Pacientes con Aps de al menos 1 año de evolución
- Edad \geq a 18 años
- Caucásico
- Abuelos y padres de origen español

Criterios de exclusión

- Enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn o Colitis ulcerosa)
- Factor reumatoide superior a 2 veces el límite de la normalidad (cualquier determinación de FR durante todo el seguimiento, según valores de referencia de cada laboratorio)

c) Lupus eritematoso sistémico

Criterios de inclusión

- Pacientes que cumplan al menos 4 criterios ACR de LES (la presencia de ANA positivo es obligatoria)
- Pacientes de más de 3 años de evolución desde el diagnóstico
- Edad $>$ 16 años
- Caucásico
- Abuelos y padres de origen español

Criterios de exclusión

- Otra enfermedad reumática según criterios aceptados
- Psoriasis cutánea

- Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn o Colitis ulcerosa), Artritis reumatoide, Esclerosis sistémica, Enfermedad mixta del tejido conectivo, etc. (el Síndrome antifosfolípido o el Síndrome de Sjögren no son criterios de exclusión)

4 Variables a estudio

Para facilitar el análisis, las variables se categorizaron en diferentes grupos:

a) Variables antropomórficas

- Peso (kg) y talla (cm)
- Índice de masa corporal (IMC): <18= bajo peso, 10-25= peso normal, 25-30= sobrepeso, 30-35= obesidad, >35= obesidad mórbida

b) Actividad Física

- En el trabajo: mínima actividad (sentado la mayor parte del tiempo), actividad mínima-moderada (de pie la mayor parte de la jornada sin grandes desplazamientos o esfuerzos), actividad moderada-alta (caminando, llevando algún peso, desplazamientos frecuentes) o alta actividad (trabajo pesado, tareas que requieren gran esfuerzo físico).
- Ejercicio en tiempo libre: ninguno (no hago ejercicio. mi tiempo libre lo ocupo casi completamente sedentario: leer, ver la televisión, ir al cine, etc.), ocasional (alguna actividad física o deportiva ocasional: caminar o pasear en bicicleta, jardinería, gimnasia suave, actividades recreativas de ligero esfuerzo, etc.), regular (actividad física regular, varias veces al mes: tenis, correr, natación, ciclismo, juegos de equipo, etc.), alto (entrenamiento físico varias veces a la semana).

c) Variables socioeconómicas

- Medio de transporte: transporte público, coche particular como conductor, coche particular como mensajero, caminando, bicicleta o moto.
- Fertilidad: con o sin hijos, número medio de hijo por paciente.

- Nivel de estudios: ninguno, básicos (estudios primarios, formación profesional de primer grado), medios (formación profesional de segundo grado, bachillerato superior, formación técnica), superiores (licenciatura, arquitectura o ingeniería, doctorado)
- Ocupación: ama de casa, empresario, estudiante, funcionario, invalidez, opositor, parado, pensionista, trabajador autónomo, trabajador por cuenta ajena
- Idiomas: alemán, árabe, castellano, catalán, euskera, francés, gallego, inglés, italiano, portugués, valenciano, otros.

d) Hábitos tóxicos

- Hábito tabáquico (cigarros, puros, pipa) diariamente, ocasionalmente y número de cigarros por día
- Hábito enólico (cerveza, vino, cocteles) diariamente, fines de semana y cantidad
- Consumo de café y/o té

5 Análisis estadístico

Como fase previa al análisis estadístico de los datos, se realizó una búsqueda exhaustiva en la literatura para obtener información sobre las diferentes variables epidemiológicas que se han relacionado con las diferentes enfermedades IMID estudiadas y que se encuentran recogidas en nuestro cuestionario epidemiológico. Para este objetivo se utilizó principalmente el buscador bibliográfico de datos biomédicos Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Para identificar los estudios más relevantes en esta web se realizó una búsqueda de artículos con palabras claves como “epidemiology”, “geoepidemiology”, “environmental risk factors”, “smoking”, “alcohol intake”, “obesity”, “body mass index”, “socioeconomic status”, “fertility”, “time to pregnancy”, “coffee or tea consumption”, “etiological risk factors”, “geographic variability”. Esta búsqueda se realizó de forma detallada y sistemática en las tres enfermedades estudiadas.

El análisis de las variables epidemiológicas se realizó en tres fases:

- Fase I. Análisis descriptivo de cada una de las variables para cada una de las enfermedades IMID a estudio
- Fase II. Análisis comparativo de los pacientes con Artritis Reumatoide *versus* los pacientes con Artritis Psoriásica
- Fase III. Análisis comparativo de cada una de las patologías IMID a estudio *versus* el grupo control

Para el análisis de las variables epidemiológicas, se descargaron los datos al servidor del GRR. Para este análisis estadístico se utilizaron los programas SPSS versión 19.0 (<http://www-01.ibm.com/software/es/analytics/spss/>) y R versión 2.13 (www.cran.org).

En la fase I (análisis descriptivo) se utilizó la media \pm desviación estándar para describir la distribución de las variables numéricas. Para las variables categóricas se utilizó el número total de pacientes y su porcentaje correspondiente para cada uno de los posibles valores de la variable.

En la fase II (análisis comparativo) se comparó la distribución de las variables epidemiológicas en las cohortes estudiadas. Se realizó un análisis univariante mediante tests chi-cuadrado (variables cualitativas nominales) y regresión logística (variables cuantitativas y cualitativas ordinales). Sobre éste último grupo de variables se realizó también un análisis multivariante introduciendo el género y la edad como factores de confusión.

6 Aspectos éticos

El presente proyecto ha sido presentado y aprobado por el CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica) del HVH y de cada uno de los centros participantes en el proyecto PSE "IMID kit". Código del proyecto: PR(AG)58/2012. A su vez, el estudio ha sido

desarrollado de acuerdo con la Declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores, y la LOPD 15/1999.

7 Obtención del consentimiento informado y datos asociados

Los médicos investigadores participantes en el proyecto PSE “IMID Ki” seleccionaron aquellos pacientes según los criterios de inclusión y exclusión definidos y solicitaron su participación en la investigación. El personal sanitario asignado al proyecto PSE “IMID Kit” en cada uno de los centros participantes informó adecuadamente a los pacientes sobre la finalidad y los detalles del proyecto, recogidos en el documento de información al paciente elaborado para este proyecto.

En caso de que el paciente aceptara participar en la investigación, se le invitó a firmar por triplicado los documentos de Consentimiento Informado.

La naturaleza del estudio es únicamente observacional. Los médicos participantes realizaron su práctica médica habitual y las recomendaciones vigentes. El riesgo para los pacientes participantes en el estudio fue el mismo que si no participaran en el mismo, puesto que no se realizan pruebas invasivas ni se modificaron tratamientos como consecuencia del proyecto. El beneficio esperado para los pacientes participantes en el estudio tampoco se verá afectado.

8 Funciones de la doctoranda

Dentro de las funciones de la doctoranda se encontraba la centralización y revisión de los cuestionarios epidemiológicos procedentes de los diferentes centros participantes en el estudio.

La doctoranda fue la responsable de controlar, bajo la supervisión de la directora del proyecto PSE IMID Kit, la Dra. Sara Marsal, el estado del registro del total de los 4.199

pacientes incluidos en el presente proyecto, seleccionados en el marco del Proyecto PSE “IMID Kit”.

En cada uno de los centros participantes se realizó el proceso de selección e inclusión de pacientes de forma homogénea según las recomendaciones establecidas en el protocolo del Proyecto PSE “IMID Kit”. De tal forma un residente de 3er y 4º año había verificado la correcta cumplimentación del cuestionario epidemiológico y el correcto envío, junto con las muestras al centro receptor del IMID-BioBank donde un *data manager* se encargó de la introducción de los mismos en la aplicación online <http://imid-kit.bsc.es>. El siguiente paso fue realizar el control de calidad y supervisar el grado de cumplimentación de los datos de cada centro.

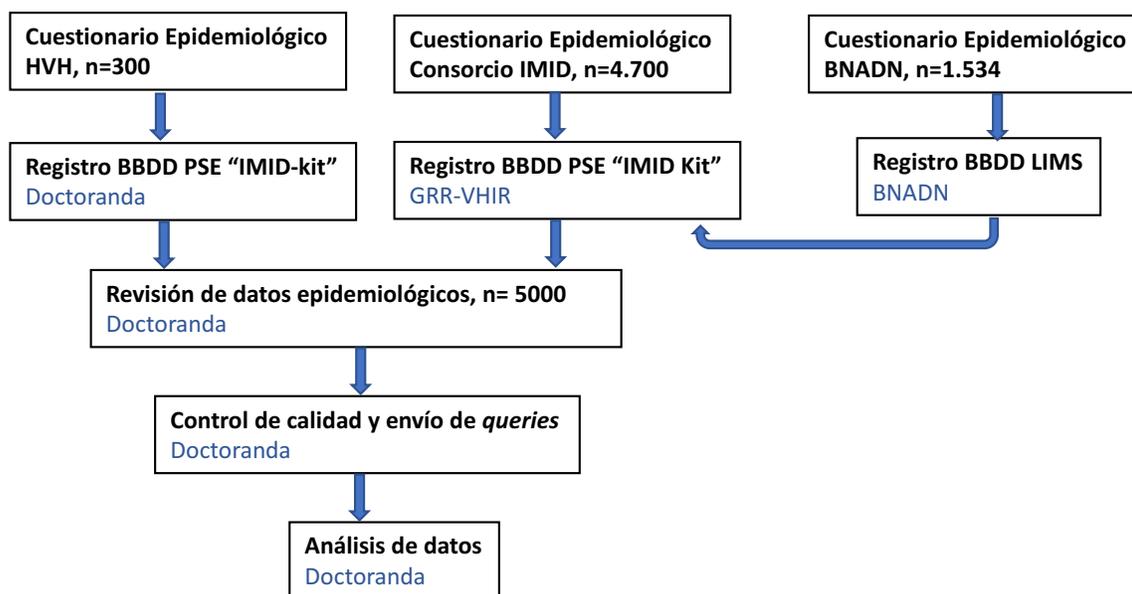
Este proceso se llevó a cabo por medio del contacto directo y continuo con los diferentes residentes de cada centro. De esa forma se mantenía un trabajo coordinado entre el residente, el responsable de la base de datos del Grup de Recerca de Reumatología y la doctoranda con la supervisión directa de la directora del presente proyecto la Dra. López. En primer lugar, se realizó la evaluación del estado de cumplimentación de los 25 centros participantes en el proyecto. Se elaboró una lista de incidencias por caso y por centro que fue remitida a cada investigador colaborador. Las incidencias consistían en un registro de campos por variable no completos o bien cumplimentados de forma incorrecta. Estas incidencias eran comunicadas por e-mail y en algunos casos también por teléfono al residente o al investigador principal.

Las incidencias eran resueltas, bien a través de facilitar los datos a la doctoranda y ésta las introducía o corregía en la aplicación *online* o bien a través del contacto entre el centro y el BSC. El cierre de los casos se realizaba una vez que estaba completo o cuando en su defecto la doctoranda, el investigador colaborador, el coordinador clínico de cada una de las Comisiones Clínicas y la Dra. López acordaban que se habían agotado todos los recursos posibles para cumplimentar una determinada variable.

La doctoranda, una vez incorporada a dedicación completa en el *Grup de Recerca de Reumatologia*, inició el aprendizaje de las herramientas necesarias para la realización del presente proyecto.

- Elaboración y curado de bases de datos epidemiológicos mediante hojas de trabajo Excel, detección de individuos o valores clínicos extremos
- Introducción a la Epidemiología básica
- Aplicación de los principales métodos de investigación utilizados en la Epidemiología
- Software estadístico SPSS (Windows): construcción de tablas de trabajo, generación de estadísticos univariantes, análisis de regresión lineal, uso de co-variables en modelos lineales
- Búsqueda de textos científicos en base de datos como NCBI *Pubmed*, *Science Direct*, *Google Scholar*
- Métodos de gestión automática de citas bibliográficas como *Endnote* y *Mendeley*

Gráfico 2. Proceso de registro de datos epidemiológicos y funciones de la doctoranda



9 Plan de Trabajo

El presente proyecto de tesis doctoral se ha llevado a cabo en las siguientes etapas:

- Etapa I. Diseño del estudio. 2012-2013
- Etapa II. Elaboración de la base de datos. 2012-2013
- Etapa III: Revisión de las distintas fuentes de información. 2012-2014
- Etapa IV: Introducción de los datos. 2013-2015
- Etapa V: Análisis estadístico. 2016
- Etapa VI: Escritura y difusión de los resultados. 2017
- Etapa VII: Defensa del proyecto de tesis doctoral en junio del 2018.

El presente proyecto se ha desarrollado de acuerdo con el plan de trabajo y no se han objetivado incidencias relevantes en su ejecución.

El presente proyecto de Tesis Doctoral ha representado una oportunidad única para analizar los datos epidemiológicos de una gran cohorte de pacientes con enfermedades IMID representativos de la población española. En este sentido, la participación de la doctoranda ha sido fundamental para la obtención y registro de los datos epidemiológicos de todos los pacientes seleccionados del HVH así como la revisión y control de calidad de los datos epidemiológicos procedentes de otros Centros participantes en el proyecto PSE "IMID Kit". A lo largo de todo el periodo predoctoral, ha adquirido los conocimientos necesarios para llevar a cabo un análisis descriptivo y comparativo de datos epidemiológicos de tres enfermedades IMID a estudio sobre todo en relación al registro, revisión, control de calidad e interpretación de los datos.

RESULTADOS

1 Controles

1.1 Análisis descriptivo de los controles

A continuación, se describen las características epidemiológicas del grupo de controles sanos.

1.1.1 Variables antropomórficas

Se incluyeron un total de 1.534 controles sanos, con un predominio del sexo masculino (59,8%). En los controles sanos el valor de la media de la edad fue de 49,61 años con una altura promedio de 168,79 cm y un peso de 75,33 kg. El valor de la media del índice de masa corporal (IMC) fue de 26,76 kg/m².

Tabla 13. Características antropomórficas de los controles sanos

Variables antropomórficas	Controles sanos
Género, N (%)	
- Mujer	617 (40,2)
- Hombre	917 (59,8)
Edad (años)^a	49,6±7
Peso (kg)^a	75,3±11,49
Altura (cm)^a	168,79±9,99
IMC (kg/m²)^a	26,76±6,75

IMC: índice de masa corporal (peso/altura²), ^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar

1.1.2 Actividad física

Según los datos registrados en el cuestionario epidemiológico sobre la actividad física que realizaban en su trabajo, el 40,49% (N=613) permanecía sentado la mayor parte de la jornada seguido del 35,37% (N=534) que permanecía de pie sin grandes desplazamientos o esfuerzos. En cuanto a la actividad física que realizaban durante su tiempo libre, el 48,88% (N=743) de los controles encuestados realizó alguna actividad física o deportiva de forma ocasional, seguido del 20,2% (N=307) que realizaba ejercicio de forma regular y un 17,7% (N=269) que mantenían una vida sedentaria.

Tabla 14. Actividad física de los controles sanos

Actividad física	Controles sanos, N (%)
Actividad física en el tiempo libre	
- Alguna actividad física	743 (48,88)
- Ningún ejercicio	269 (17,7)
- Actividad física regular	307 (20,2)
- Actividad física frecuente	201 (13,22)
Actividad física en el trabajo	
- Caminando la mayor parte del tiempo	306 (20,21)
- De pie la mayor parte del tiempo	534 (35,27)
- Sentado la mayor parte del tiempo	613 (40,49)
- Trabajo pesado	61 (4,03)

1.1.3 Variables socioeconómicas

a) Medio de transporte

En relación al medio de transporte utilizado de forma habitual por los controles incluidos en este estudio, el 52,44% (N=817) utilizaban el coche particular como conductor para desplazarse, un 24,45% (N=381) se desplazaba caminando y un 20,41% (N=318) utilizaban el transporte público, el resto de los controles sanos utilizaban otros medios de transporte descritos en la Tabla 15.

b) Fertilidad

El 83,1% (N=1.267) de los controles incluidos tenían al menos un hijo. El valor de la media del número de hijos entre los controles sanos fue de $2,07 \pm 0,81$.

Tabla 15. Características socioeconómicas de los controles sanos

Características socioeconómicas	Controles sanos
Medio de transporte	
- Caminando, N (%)	381 (24,45)
- Bicicleta, N (%)	
- Transporte público, N (%)	318 (20,41)
- Coche como conductor, N (%)	1267 (83,1)
- Coche como pasajero, N (%)	94 (6,03)
- Moto, N (%)	95 (6,1)
Fertilidad	
- Con hijos, N (%)	1.267 (83,1)
- Media de hijos ^a	2,01±0,81

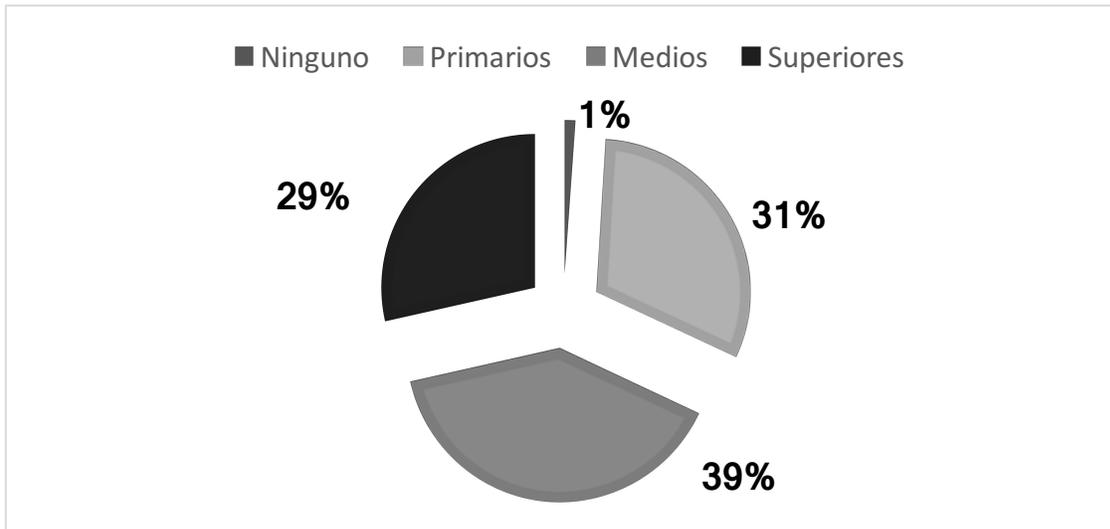
^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar

c) Nivel de estudios

La información registrada en el cuestionario relativa al nivel de estudios se estratificó en cuatro grupos con el objetivo de facilitar el análisis de los datos, según tenían estudios primarios y/o formación profesional de primer grado, medios (formación profesional de segundo grado y /o bachillerato superior), superiores (diplomatura, arquitectura o ingeniería técnica, licenciatura y doctorado) o ningún tipo de estudio.

La mayoría de los controles, un 39,51% (N=578) habían cursado estudios medios, un 31,03 (N=454) tenía estudios primarios y hasta un 29% (N=417) estudios superiores.

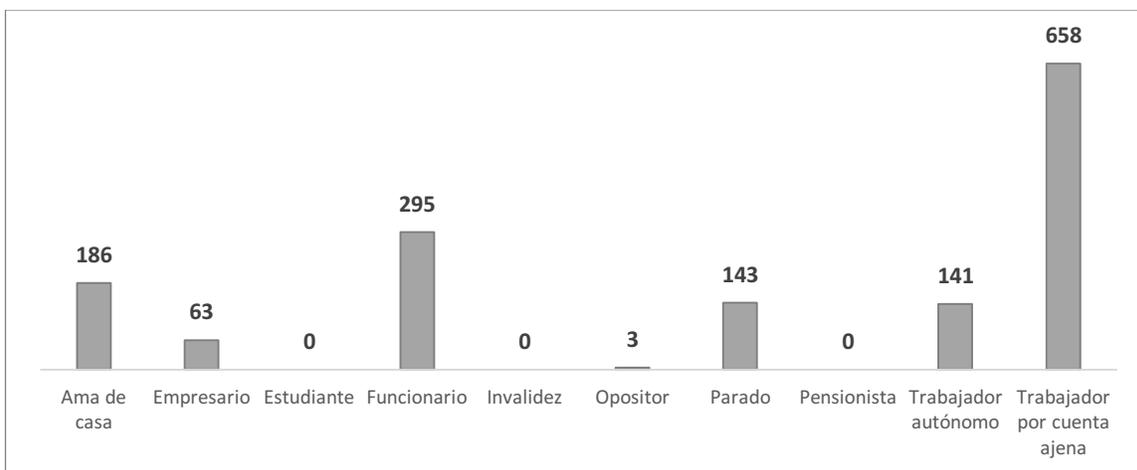
Gráfico 3. Nivel de estudios en los controles sanos



d) Ocupación

Entre los controles un 44,19% (N=658) eran trabajadores por cuenta ajena, un 19,81% (N=295) eran funcionarios y en porcentajes inferiores otros tipos de ocupación laboral descritos en el gráfico 4.

Gráfico 4. Situación laboral de los controles sanos



e) Idiomas

La distribución de la variable idioma entre los controles sanos se detalla en la Tabla 16.

Tabla 16. Idiomas hablados por los controles sanos

Idioma	Controles sanos (%)
Alemán	1,99
Árabe	0,13
Castellano	95,51
Catalán	35,24
Euskera	0,26
Francés	29,14
Gallego	2,44
Inglés	27,6
Italiano	6,1
Portugués	3,53
Valenciano	4,88
Otros	0,45

1.1.4 Hábitos tóxicos

En cuanto al hábito tabáquico, un 71,83% de los controles (N=1.048) no fumaba en el momento de la evaluación y un 22,82% (N=333) fumaba activamente. Entre los fumadores, el número medio de cigarrillos al día fue entre 1 y 10 en un 50,25% de los casos.

Se observó que el valor de la media de la edad de inicio del hábito tabáquico en estos controles fue de $17,38 \pm 4,24$ años. Se observó que un 21,8% (N=322) y un 34,1% (N=508) de los controles consumía a diario cerveza y vino respectivamente. El valor de la media del consumo de café o té al día fue de $1,9 \pm 1,2$ tazas al día.

Tabla 17. Hábitos tóxicos de los controles sanos

Hábitos tóxicos	Controles sanos
Hábito tabáquico	
Cigarros	
- Diariamente, N (%)	333 (22,82)
- Ocasionalmente, N (%)	78 (5,35)
- Cantidad de cigarros por día ^a	1,66±0,75
Puro	
- Diariamente, N (%)	25 (2,35)
- Ocasionalmente, N (%)	21 (1,98)
Pipa	
- Diariamente, N (%)	3 (0,29)
- Ocasionalmente, N (%)	3 (0,29)
Edad de inicio del hábito tabáquico, años	17,38±4,24
Edad fin del hábito tabáquico,años	35,08±9,75
Hábito enólico	
Cerveza	
- Diariamente, N (%)	322 (21,8)
- Cantidad (unidad) ^a	1,78±1,44
- Fin de semana, N (%)	808 (54,7)
- Cantidad (unidad) ^a	2,22±1,29
Vino	
- Comidas, N (%)	508 (34,1)
- Cantidad (copas) ^a	1,5±1,19
- Fuera de comidas, N (%)	107 (7,3)
- Cantidad (copas) ^a	1,61±1,07
Cocteles	
- Diariamente, N (%)	41 (2,8)
- Cantidad (unidad)	1,96±1,72
- Fin de semana, N (%)	401 (27,1)
- Cantidad (unidad) ^a	1,75±1,09
Café y Té	1,92±1,28

^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar

2 Artritis Reumatoide

2.1 Análisis descriptivo de los pacientes con Artritis Reumatoide

A continuación, se describen las características epidemiológicas del grupo de pacientes con Artritis Reumatoide.

2.1.1 Variables antropomórficas

Se incluyeron un total de 2.136 pacientes con AR, con un predominio del género femenino (77,1%). En los pacientes con AR el valor de la media de la edad fue de 60,65 años con una altura promedio de 160,87 cm y un peso de 67,51 kg. El valor de la media del índice de masa corporal (IMC) fue de $26,21 \pm 5,76 \text{ kg/m}^2$.

Tabla 18. Características antropomórficas de los pacientes con Artritis Reumatoide

Variables antropomórficas	Artritis Reumatoide
Género, N (%)	
- Mujer	1.646 (77,1)
- Hombre	490 (22,9)
Edad (años)^a	60,65 \pm 12,85
Peso (kg)^a	67,51 \pm 11,49
Altura (cm)^a	160,87 \pm 8,9
IMC (kg/m²)^a	26,21 \pm 5,76

AR: Artritis Reumatoide, IMC: índice de masa corporal (peso/altura²), ^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar

2.1.2 Actividad física

Según los datos registrados en el cuestionario epidemiológico sobre la actividad física que realizaban en su trabajo, el 42,95% (N=901) permanecía de pie sin grandes desplazamientos o esfuerzos, seguido del 36,18% (N=759) que permanecía sentado la mayor parte de la jornada. En cuanto a la actividad física que realizaban durante su tiempo libre, el 50,57% (N=1.072) de los pacientes encuestados realizó alguna actividad física o deportiva de forma ocasional y un 40,71% (N=863) mantenían una vida sedentaria sin realizar ningún tipo de ejercicio.

Tabla 19. Actividad física de los pacientes con Artritis Reumatoide

Actividad física	Artritis Reumatoide, N (%)
Actividad física en el tiempo libre	
- Alguna actividad física	1.072 (50,57)
- Ningún ejercicio	863 (40,71)
- Actividad física regular	143 (6,75)
- Actividad física frecuente	42 (1,98)
Actividad física en el trabajo	
- Caminando la mayor parte del tiempo	395 (18,83)
- De pie la mayor parte del tiempo	901 (42,95)
- Sentado la mayor parte del tiempo	759 (36,18)
- Trabajo pesado	3 (2,05)

2.1.3 Variables socioeconómicas

Las características socioeconómicas de los pacientes con AR se presentan en la tabla 20.

a) Medio de transporte

En relación al medio de transporte utilizado de forma habitual por los pacientes incluidos en este estudio, el 39% (N=939) utilizaban el transporte público para desplazarse, un 24% (N=589) utilizaban el coche particular como conductor y un 21% (N=507) utilizaban el coche particular como pasajero, el resto de los pacientes utilizaban otros medios de transporte descritos en la Tabla 20.

b) Fertilidad

El 82,8% (N=1.765) de los pacientes incluidos tenían al menos un hijo. El valor de la media del número de hijos entre las pacientes con AR fue de 2,2±1,1.

Tabla 20. Características socioeconómicas de los pacientes con Artritis Reumatoide

Características socioeconómicas	Artritis Reumatoide
Medio de transporte	
- Caminando, N (%)	329 (13,91)
- Bicicleta, N (%)	8 (0,34)
- Transporte público, N (%)	932 (39,39)
- Coche como conductor, N (%)	595 (25,15)
- Coche como pasajero, N (%)	511 (21,6)
- Moto, N (%)	20 (0,85)
Fertilidad	
- Con hijos, N (%)	1.765 (82,8)
- Media de hijos ^a	2.29±1.15

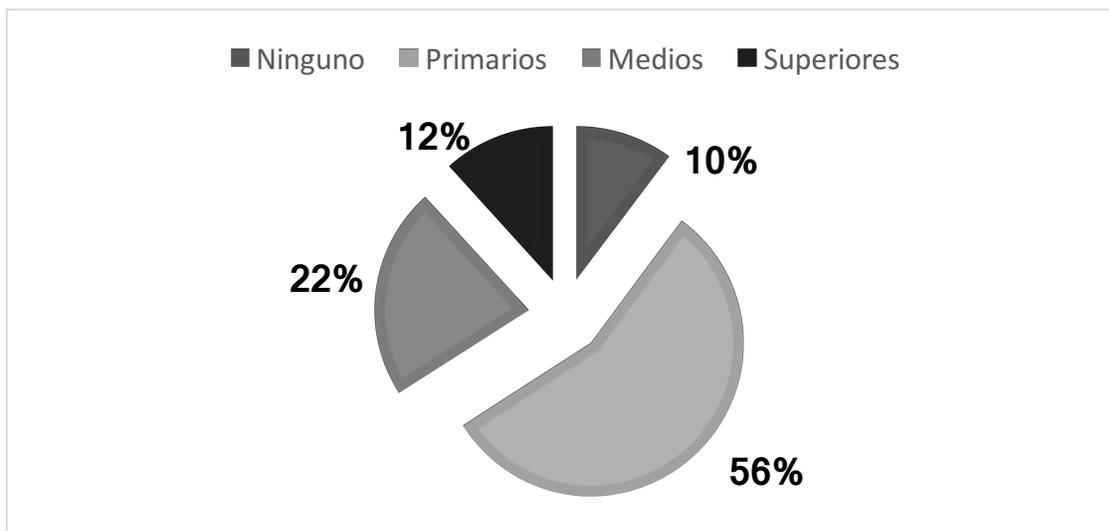
^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar

c) Nivel de estudios

La información registrada en el cuestionario relativa al nivel de estudios se estratificó en cuatro grupos con el objetivo de facilitar el análisis de los datos, según tenían estudios primarios y/o formación profesional de primer grado, medios (formación profesional de segundo grado y/o bachillerato superior), superiores (diplomatura, arquitectura o ingeniería técnica, licenciatura y doctorado) o ningún tipo de estudio.

La mayoría de los pacientes, un 55,7% (N=1.147) tenía estudios primarios y únicamente un 11,7% (N=241) había cursado estudios superiores tal como se representa en el gráfico 5.

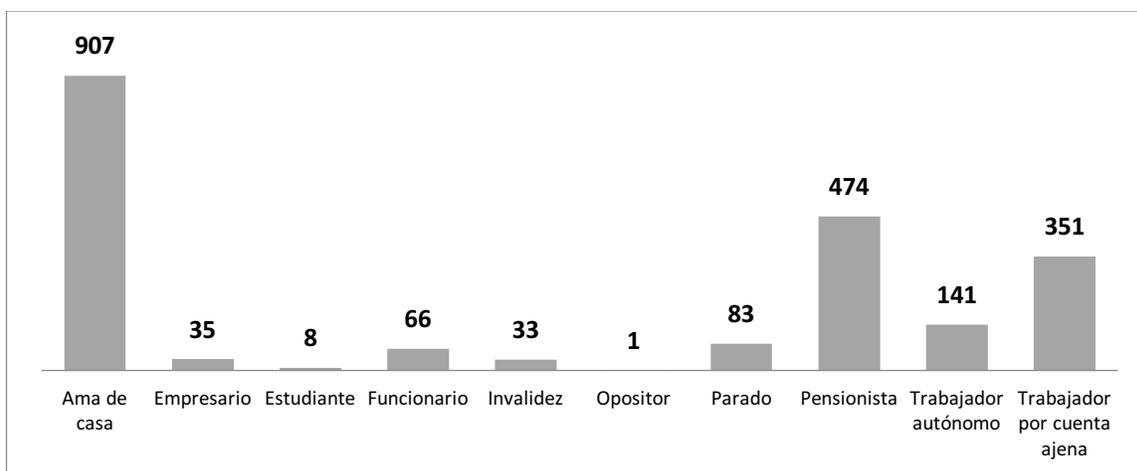
Gráfico 5. Nivel de estudio en los pacientes con Artritis Reumatoide



d) Ocupación

Entre los pacientes con AR un 43% (N=907) eran amas de casa, un 22% (N=469) eran funcionarios y en porcentajes inferiores otros tipos de ocupación laboral descritos en el gráfico 6.

Gráfico 6. Situación laboral de los pacientes con Artritis Reumatoide



e) Idiomas

La distribución de la variable idioma hablado entre los pacientes con AR se detalla en la tabla 21.

Tabla 21. Idiomas hablados por los pacientes con Artritis Reumatoide

Idioma	Artritis Reumatoide (%)
Alemán	1,48
Árabe	0,08
Castellano	88,64
Catalán	26,71
Euskera	0,13
Francés	11,37
Gallego	12,05
Ingles	11,20
Italiano	3,30
Portugués	1,69
Valenciano	0,17
Otros	0

2.1.4 Hábitos tóxicos

En cuanto al hábito tabáquico, un 80% de los pacientes (N=1.639) no fumaba en el momento de la evaluación, aunque un 39% (N=591) reconocían ser ex-fumadores y un 29,4% (N=598) fumaba activamente en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Entre los fumadores, el valor de la media del número de cigarros al día fue entre 1 y 10 en un 34% de los casos. Se observó que el valor medio de la edad de inicio del hábito tabáquico en estos pacientes fue de $18,48 \pm 5,87$ años.

Se observó que un 5,5% (N=116) y un 16,1% (N=339) de los pacientes con AR consumía a diario cerveza y vino respectivamente. El consumo medio de café o té al día fue de $1,4 \pm 1,2$ tazas al día.

Tabla 22. Hábitos tóxicos de los pacientes con Artritis Reumatoide

Hábitos tóxicos	Artritis Reumatoide
Hábito tabáquico	
Cigarros	
- Diariamente, N (%)	332 (16,7)
- Ocasionalmente, N (%)	72 (3,51)
- Cantidad de cigarros por día ^a	1,24±0,97
Puro	
- Diariamente, N (%)	6 (0,32)
- Ocasionalmente, N (%)	6 (0,32)
Pipa	
- Diariamente, N (%)	1 (0,05)
- Ocasionalmente, N (%)	3 (0,16)
Hábito enólico	
Cerveza	
- Diariamente, N (%)	116 (5,5)
- Cantidad (unidad) ^a	1,51±0,85
- Fin de semana, N (%)	287 (13,7)
- Cantidad (unidad) ^a	1,68±1,14
Vino	
- Comidas, N (%)	339 (16,1)
- Cantidad (copas) ^a	1,23±0,51
- Fuera de comidas, N (%)	49 (2,4)
- Cantidad (copas) ^a	1,5±0,65
Cocteles	
- Diariamente, N (%)	23 (1,1)
- Cantidad (copas)	NA
- Fin de semana, N (%)	116 (5,5)
- Cantidad (copas)	NA
Café y té	1,49±1,39

AR: Artritis Reumatoide, ^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar

2.2 Análisis comparativo de los pacientes con Artritis Reumatoide y controles sanos

Se realizó un análisis diferencial de las variables epidemiológicas a estudio entre los pacientes con AR y la población sana incluyendo el género y la edad como posibles factores de confusión en el análisis multivariante.

2.2.1 Variables antropomórficas

Se observó una mayor edad y un predominio del género femenino entre los pacientes con AR en comparación con los controles sanos de forma estadísticamente significativa tanto en el análisis univariante como en el análisis multivariante. En el análisis univariante se observó que la altura (168 ± 9 vs 160 ± 9 ; $P\text{-value}=6,5E-107$) y el peso (75 ± 11 vs 67 ± 11 ; $P\text{-value}=9,3E-71$) de los sujetos control fue significativamente superior a los pacientes con AR. Los valores de significación disminuyeron considerablemente al introducir el género y la edad como co-variables.

El índice de masa corporal (IMC) fue inferior en los pacientes con AR de forma estadísticamente significativa en ambos análisis. Los resultados se detallan en la tabla 23.

Tabla 23. Análisis comparativo de las variables antropomórficas entre pacientes con Artritis Reumatoide y controles

	AR	Control	Univariante			Multivariante		
			OR	95% IC	P-Value	OR	95% IC	P-Value
Género, N (%)			0,20	0,17-0,22	6,43E-107	0,18	0,16-0,21	7,08E-88
- Mujer	1646 (77,10)	617 (40,2)						
- Hombre	490 (22,9)	917 (59,8)						
Edad (años)^a	60,65 \pm 12,85	49,6 \pm 7	1,10	1,09-1,10	2,61E-133	1,10	1,09-1,11	1,03E-123
Peso (kg)^a	67,51 \pm 11,49	75,3 \pm 11,49	0,94	0,93-0,94	9,31E-71	0,96	0,96-0,97	1,83E-14
Altura (cm)^a	160,87 \pm 8,9	168,79 \pm 9,99	0,90	0,89-0,91	6,53E-107	0,97	0,96-0,98	2,82E-05
IMC (Kg/m²)^a	26,21 \pm 5,76	26,76 \pm 6,75	0,98	0,97-0,94	2,18E-02	0,96	0,94-0,98	4,87E-04

AR: Artritis Reumatoide, IMC: índice de masa corporal (peso/altura²), ^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar, IC: Intervalo de Confianza, OR: Odds Ratio

2.2.2 Actividad física

En relación a la actividad física se compararon tanto la actividad física realizada en el tiempo libre como la actividad física realizada durante el trabajo. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la realización de ejercicio físico en el tiempo

libre, de forma que la actividad física regular y frecuente fue inferior entre los pacientes con AR en comparación con los controles (6,7%, 1,9% vs 20,2%, 13,2%; *P-value*=1E-84). El género y la edad influyeron en la valoración de la actividad física realizada por ambos grupos de pacientes.

La actividad física realizada en el trabajo también fue inferior en los pacientes con AR, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tabla 24. Análisis comparativo de la actividad física entre los pacientes con Artritis Reumatoide y controles

Actividad física	AR, N (%)	Control, N (%)	Univariante			Multivariante		
			OR	95% IC	<i>P-Value</i>	OR	95% IC	<i>P-Value</i>
Actividad física en el tiempo libre			0,39	0,36-0,42	1,00E-84	0,44	0,40-0,49	1,47E-44
- Alguna actividad física	1.072 (50,57)	743 (48,88)						
- Ningún ejercicio	863 (40,71)	269 (17,7)						
- Actividad física regular	143 (6,75)	307 (20,2)						
- Actividad física frecuente	42 (1,98)	201 (13,22)						
Actividad física en el trabajo (la mayor parte del tiempo)			0,98	0,92-1,05	7,09E-01	0,97	0,89-1,05	5,96E-01
- Caminando	395 (18,83)	306 (20,21)						
- De pie la mayor	901 (42,95)	534 (35,27)						
- Sentado la mayor	759 (36,18)	613 (40,49)						
- Trabajo pesado	43 (2,05)	61 (4,03)						

AR: Artritis Reumatoide, IC: Intervalo de Confianza, OR: Odds Ratio

2.2.3 Variables socioeconómicas

a) Nivel de estudios

En nuestra cohorte, N=1.356 (66%) de los pacientes con AR no tenían estudios o solo estudios primarios. Los sujetos control en su mayoría (68%) tenían estudios medios o superiores. Los resultados se muestran en la tabla 25.

b) Fertilidad

Entre los pacientes con AR un 82,8% tenían hijos en relación al 83,1% de los controles sanos. El valor de la media del número de hijos en los pacientes con AR fue superior de

forma estadísticamente significativa al grupo control, diferencia que no se confirmó al incluir las co-variables edad y género.

Tabla 25. Análisis comparativo de las variables socioeconómicas entre pacientes con Artritis Reumatoide y controles

	AR, N (%)	Control, N (%)	Univariante			Multivariante		
			OR	95% IC	P-Value	OR	95% IC	P-Value
Nivel de estudios			0,41	0,38-0,44	1,24E-84	0,61	0,56-0,69	6,99E-20
- Ninguno	209 (0,10)	14 (0,96)						
- Primarios	1.147 (55,76)	454 (31,03)						
- Medios	460 (22,36)	578 (39,51)						
- Superiores	241 (11,72)	417 (28,5)						
Fertilidad								
- Con hijos	1.765 (82,8%)	1.267 (83,1%)	0,97	0,84-1,11	8,15E-01	0,60	0,50-0,72	8,64E-06
- Número de hijos ^a	2,29±1,15	2,01±0,81	1,34	1,25-1,43	1,64E-13	0,95	0,87-1,03	3,21E-01

AR: Artritis Reumatoide, ^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar, IC: Intervalo de Confianza, OR: Odds Ratio

2.2.4 Hábitos tóxicos

El valor de la media del consumo de tazas de café y té al día fue inferior entre los pacientes con AR de forma estadísticamente significativa (1,4±1,2 vs 1,9±1,2; *P-value*=2,7E-10).

En relación a la frecuencia del hábito tabáquico en el momento de la realización del estudio (tanto el consumo de cigarrillos de forma diaria como ocasional), el valor de la media del consumo de cigarrillos al día y el valor de la media de la edad de inicio del hábito tabáquico fue inferior en los pacientes con AR al compararlo con los controles aunque los valores de la significación disminuyeron considerablemente o incluso se perdieron en el análisis multivariante, confirmando la influencia del género y la edad en estas variables. Los datos relativos al consumo de puro y pipa se describen en la tabla 26.

En relación al hábito enólico, en el momento de la realización de la encuesta, el valor de la media del consumo de bebidas alcohólicas en todas sus categorías (cerveza, vino y cócteles) fue inferior en los pacientes con AR al compararlo con los controles.

Los datos relativos a la cantidad y a la frecuencia del consumo de bebidas alcohólicas de describen en la tabla 26.

Tabla 26. Análisis comparativo de los hábitos tóxicos entre los pacientes con Artritis Reumatoide y controles

	AR	Control	Univariante			Multivariante		
			OR	IC 95%	P-Value	OR	IC 95%	P-Value
Hábito tabáquico								
Cigarros								
- Diariamente, N (%)	332 (16)	333 (22,82)						
- Ocasionalmente, N (%)	72 (3,51)	78 (5,35)						
Cantidad de cigarros por día^a	1,24±0,9	1,66±0,75	0,58	0,51-0,66	4,09E-12	0,67	0,57-0,77	4,60E-06
Puro								
- Diariamente, N (%)	6 (0,32)	25 (2,35)						
- Ocasionalmente, N (%)	6 (0,32)	21 (1,98)						
Pipa			0,46	0,20-0,95	9,68E-02	0,58	0,23-1,29	2,81E-01
- Diariamente, N (%)	1 (0,05)	3 (0,29)						
- Ocasionalmente, N (%)	3 (0,16)	3 (0,29)						
Inicio del hábito tabáquico^a	18,48±5,8	17,38±4,24	1,04	1,02-1,06	3,40E-06	0,99	0,97-1,01	8,26E-01
Fin del hábito tabáquico^a	44,8±13,7	35,08±9,75	1,07	1,06-1,08	6,02E-33	1,03	1,02-1,04	5,13E-07
Hábito enólico								
Cerveza								
- Diariamente, N (%)	116(0,05)	322 (21,8)	0,21	0,17-0,25	2,53E-42	0,36	0,29-0,45	8,10E-14
- Cantidad (unidad) ^a	1,51±0,8	1,78±1,44						
- Fin de semana, N (%)	28 (13,7)	808 (54,7)	0,13	0,11-0,15	4,54E-134	0,23	0,19-0,27	4,63E-54
- Cantidad (unidad) ^a	1,68±1,14	2,22±1,29						
Vino								
- Comidas, N (%)	339 (16,1)	508 (34,1)	0,37	0,32-0,42	7,35E-35	0,39	0,33-0,46	1,98E-20
- Cantidad (copas) ^a	1,23±0,51	1,5±1,19						
- Fuera de comidas, N (%)	49 (2,4)	107 (7,3)	0,30	0,22-0,40	1,67E-11	0,45	0,32-0,62	8,74E-05
- Cantidad (copas) ^a	1,5±0,65	1,61±1,07						
Cocteles								
Diariamente, N (%)	23 (1,1)	41 (2,8)						
Cantidad (copas) ^a	NA	1,96±1,72						
Fin de semana, N (%)	116 (5,5)	401 (27,1)	0,15	0,13-0,18	2,09E-61	0,31	0,25-0,38	4,83E-19
Cantidad (copas) ^a	NA	1,75±1,09						
Café y Té	1,4±1,2	1,9±1,28	0,77	0,73-0,80	2,15E-21	0,856	0,812-0,902	1,32E-06

AR: Artritis Reumatoide, ^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar, IC: Intervalo de Confianza, OR: Odds Ratio

3 Artritis Psoriásica

3.1 Análisis descriptivo de la Artritis Psoriásica

A continuación, se describen las características epidemiológicas del grupo de pacientes con Artritis Psoriásica.

3.1.1 Variables antropomórficas

Se incluyeron un total de 1.204 pacientes con Aps, con un predominio del género masculino (52,8%). El valor de la media de la edad en los pacientes con Aps fue de 52,9 años, con una altura promedio de 165,0 cm y un peso de 73,4 kg. El valor de la media del índice de masa corporal (IMC) fue de 30,0 kg/m².

Tabla 27. Variables antropomórficas de los pacientes con Artritis Psoriásica

Variables antropomórficas	Artritis Psoriásica
Género	
- Mujer, N (%)	568 (47,2)
- Hombre, N (%)	636 (52,8)
Edad (años)^a	52,91±13,27
Peso (kg)^a	73,44±12,08
Altura (cm)^a	165,09±11,16
IMC (kg/m²)^a	30,07±90,75

IMC: índice de masa corporal (peso/altura²)^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar

3.1.2 Actividad física

Según los datos registrados en el cuestionario epidemiológico sobre la actividad física que realizaban durante su tiempo libre un 54,7% de los pacientes hacía alguna actividad física de forma ocasional y hasta un 29,0% mantenía un estilo de vida sedentario. En cuanto a la actividad física que realizaban en su trabajo, la mayoría de los pacientes (37,1%) permanecía sentado la mayor parte de la jornada y únicamente un 5,6% realizaba un trabajo físico pesado. Los detalles se muestran en la tabla 28.

Tabla 28. Actividad física de los pacientes con Artritis Psoriásica

Actividad física	Artritis Psoriásica, N (%)
Actividad física en el tiempo libre	
- Alguna actividad física	658 (54,7)
- Ningún ejercicio	349 (29,01)
- Actividad física regular	130 (10,81)
- Actividad física frecuente	66 (5,49)
Actividad física en el trabajo	
- Caminando la mayor parte del tiempo	321 (27,09)
- De pie la mayor parte del tiempo	357(30,13)
- Sentado la mayor parte del tiempo	440 (37,13)
- Trabajo pesado	67 (5,65)

3.1.3 Variables socioeconómicas

a) Medio de transporte

La mayoría de los pacientes 40% (N=641) utilizaba para su desplazamiento coche particular como conductor. El 19,6% (N=314) de los pacientes utilizaba el transporte público.

Tabla 29. Características socioeconómicas de los pacientes con Artritis Psoriásica

Características socioeconómicas	Artritis Psoriásica, N (%)
Medio de transporte	
- Caminando	236 (14,73)
- Bicicleta	9 (0,56)
- Transporte público	314 (19,6)
- Coche como conductor	641 (40,01)
- Coche como pasajero	236 (14,73)
- Moto	9 (0,56)
Fertilidad	
- Con hijos, N (%)	81,5 (988)
- Media de hijos ^a	2,0±1,0

^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar

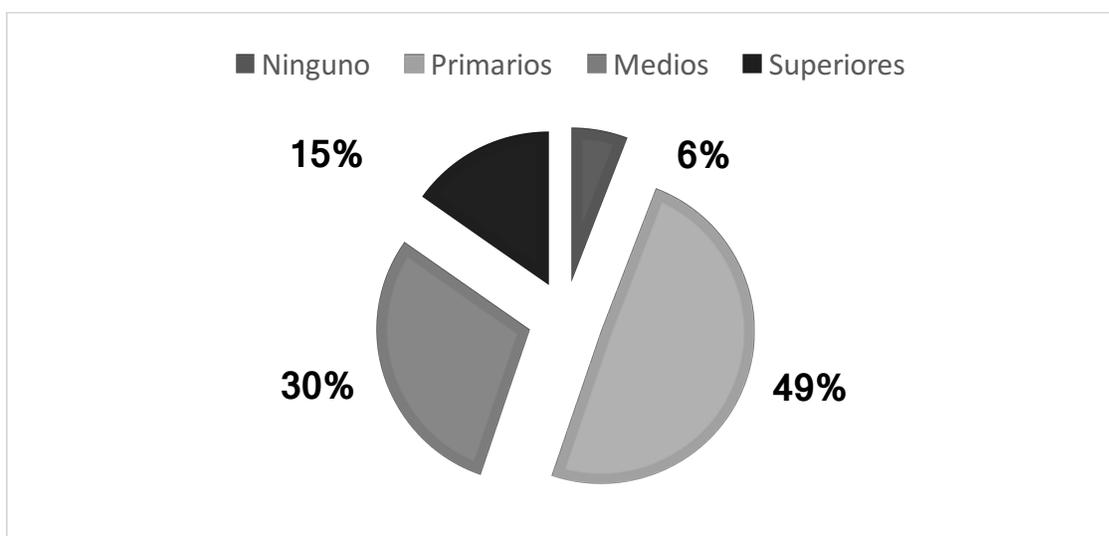
b) Fertilidad

Un 81,5% (N=988) de los pacientes encuestados tenía hijos, el valor de la media del número de hijos de los pacientes con Aps fue de $2,0 \pm 1,0$.

c) Nivel de estudios

En relación al nivel educativo en el momento de la encuesta la mayoría de los pacientes, un 49,3% (N=547) tenían estudios primarios y únicamente un 5,8% (N=65) no tenían ningún tipo de estudio.

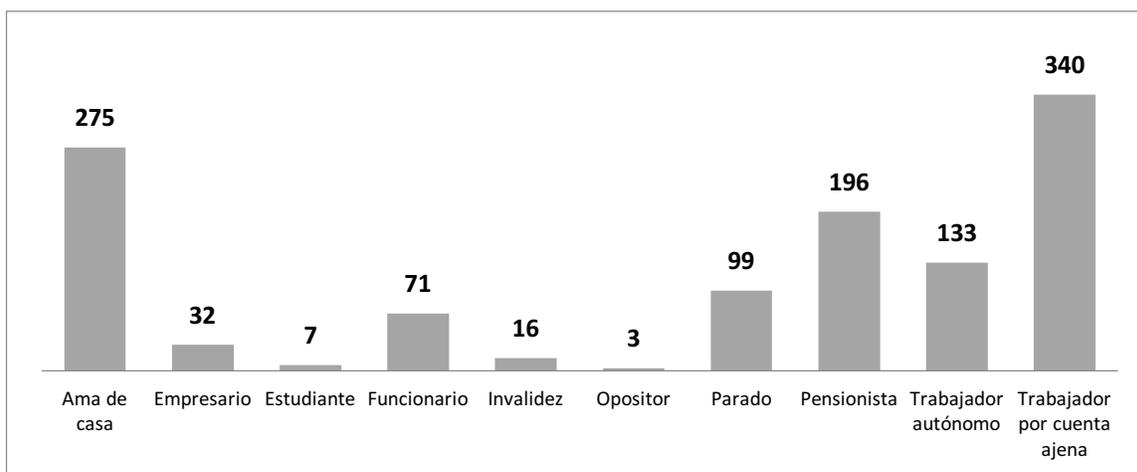
Gráfico 7. Nivel de estudios en los pacientes con Artritis Psoriásica



d) Ocupación

En cuanto a la ocupación al momento de la encuesta la mayoría de los pacientes 29% eran trabajadores por cuenta ajena y un 23,4 % (N=275) eran amas de casa y en porcentajes inferiores otros grados de ocupación laboral.

Gráfico 8. Situación laboral de los pacientes con Artritis Psoriásica



e) Idiomas

Los datos referentes a la variable idioma se detallan en la tabla 30.

Tabla 30. Idiomas hablados por los pacientes con Artritis Psoriásica

Idioma	Artritis Psoriásica (%)
Alemán	1,19
Árabe	0,06
Castellano	73,03
Catalán	24,28
Euskera	0,12
Francés	10,61
Gallego	10,30
Inglés	13,42
Italiano	2,62
Portugués	2,12
Valenciano	0,17
Otros	0

3.1.4 Hábitos tóxicos

En cuanto al hábito tabáquico hasta un 76,5% (N=903) no fumaba en el momento de la evaluación y únicamente el 18,3% (N=217) lo hacía diariamente, un 33,4% (N=357)

reconocía ser exfumador y un 33,6% (N=389) era fumador activo al momento del diagnóstico de la enfermedad.

Entre los fumadores, el valor de la media del número de cigarrillos al día fue de $1,5 \pm 0,7$, se observó además que el valor de la media de la edad para el inicio del hábito tabáquico fue de $17,9 \pm 5,0$ años.

En cuanto al hábito enólico se objetivó que en el momento de realizar la encuesta un 22,8% (N=269) y un 9,9% (N=115) consumían a diario vino y cerveza respectivamente.

Entre las personas que consumían café o té el consumo promedio fue de $1,7 \pm 1,31$ tazas al día.

Tabla 31. Hábitos tóxicos de los pacientes con Artritis Psoriásica

Hábito tóxicos	Artritis Psoriásica
Cigarros	
- Diariamente, N (%)	217 (18,39)
- Ocasionalmente, N (%)	60 (5,08)
- Cantidad de cigarros por día ^a	1,55±0,79
Puro	
- Diariamente, N (%)	13 (1,18)
- Ocasionalmente, N (%)	13 (1,18)
Pipa	
- Diariamente, N (%)	2 (0,18)
- Ocasionalmente, N (%)	3 (0,27)
Exfumadores	
Inicio del hábito tabáquico^a	17,96±5,07
Fin del hábito tabáquico^a	39,72±12,22
Hábito tabáquico al inicio de la enfermedad N (%)	389 (33,62)
Alcohol	
Cerveza	
- Diariamente, N (%)	115 (9,9)
- Cantidad (unidad) ^a	1,57± 1,01
- Fin de semana, N (%)	320 (27,2)
- Cantidad (unidad) ^a	2,01 ± 1,03
Vino	
- Comidas, N (%)	269 (22,8)
- Cantidad (copas) ^a	1,39± 0,64
- Fuera de las comidas	61 (5,3)
- Cantidad (copas) ^a	1,57± 0,98
Cocteles	
- Diariamente, N (%)	23 (2)
- Cantidad (copas) ^a	NA
- Fin de semana, N (%)	172 (14,6)
- Cantidad (copas) ^a	NA
Café y té^a	1,7±1,31

^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar

3.2 Análisis comparativo de los pacientes con Artritis Psoriásica y controles

Se realizó un análisis diferencial de las variables epidemiológicas a estudio entre los pacientes con Aps y población sana incluyendo el género y la edad como posibles factores de confusión en el análisis multivariante.

3.2.1 Variables antropomórficas

Se observó un predominio del género masculino entre los pacientes con Aps y una mayor edad entre los pacientes con Aps respecto a los controles sanos (52,9 vs 49,6 años, respectivamente) y esta diferencia fue estadísticamente significativa en ambos análisis. Los pacientes con Aps tuvieron una menor altura (165,0 cm vs 168,7cm; *P-Value*=2,6E-09) y un menor peso en comparación con los controles (73,4±1,0 kg vs 75,3±11,4 kg; *P-Value*=2,4E-02), ambas diferencias fueron significativas tanto en el análisis univariante como en el multivariante, aunque la variable peso disminuyó considerablemente al introducir el género y la edad como co-variables. El IMC fue mayor entre los pacientes con Aps 30,0 vs 26,7, aunque esta diferencia no permaneció significativa en el análisis multivariante. Los resultados se detallan en la tabla 32.

Tabla 32. Análisis comparativo de las variables antropomórficas entre los pacientes con Artritis Psoriásica y controles

	Aps	Control	Univariante			Multivariante		
			OR	95% IC	<i>P-Value</i>	OR	95% IC	<i>P-Value</i>
Género, N (%)			0,75	0,66-0,85	2,70E-04	0,79	0,69-0,91	6,49E-03
- Mujer	568 (47,2)	617 (40,2)						
- Hombre	636 (52,8)	917 (59,8)						
Edad (años)^a	52,91±13,27	49,6±7	1,03	1,02-1,04	1,70E-15	1,03	1,02-1,03	2,33E-14
Peso (kg)^a	73,44±12,08	75,3±11,49	0,98	0,98-0,99	7,89E-05	0,99	0,98-0,99	2,44E-02
Altura (cm)^a	165,09±11,16	168,79±9,99	0,96	0,95-0,97	6,75E-18	0,96	0,95-0,97	2,67E-09
IMC (Kg/m²)^a	30,07±5	26,76±6,75	1,01	1,00-1,02	9,40E-02	1,00	1,00-1,02	1,64E-01

Aps: Artritis Psoriásica, ^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar, IMC: índice de masa corporal (peso/altura²), OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza

3.2.2 Actividad física

En relación a la actividad física, el porcentaje de actividad física regular-frecuente fue significativamente inferior entre los pacientes con Aps en comparación con los controles (16,4 vs 33,4; $P\text{-value}=3,3E-19$). En relación con la actividad física durante el trabajo, se objetivó que los pacientes con Aps realizaban una mayor actividad física que los controles sanos con diferencia estadísticamente significativas.

Tabla 33. Análisis comparativo de la actividad física entre los pacientes con Artritis Psoriásica y controles

	Aps, N (%)	Control, N (%)	Univariante			Multivariante		
			OR	95% IC	P-Value	OR	95% IC	P-Value
Actividad física en el tiempo libre			0,60	0,55-0,65	8,21E-26	0,62	0,57-0,68	3,38E-19
- Alguna actividad física	658 (54,7)	743 (48,8)						
- Ningún ejercicio	349 (29,01)	269 (17,7)						
- Actividad física regular	130 (10,81)	307 (20,2)						
- Actividad física frecuente	66 (5,49)	201 (13,2)						
Actividad física en el trabajo (la mayor parte del tiempo)			1,18	1,10-1,26	1,14E-04	1,15	1,07-1,24	1,91E-03
- Caminando	321 (27,09)	306 (20,21)						
- De pie	357 (30,13)	534 (35,27)						
- Sentado	440 (37,13)	613 (40,49)						
- Trabajo pesado	67 (5,6)	61 (4,03)						

Aps: Artritis Psoriásica, IC: Intervalo de Confianza, OR: Odds Ratio

3.2.3 Variables socioeconómicas

a) Nivel de estudios

En relación a la educación, en nuestra cohorte se observó que los pacientes con Aps tenían principalmente estudios primarios N=547 (29,5%) y un porcentaje inferior de estudios superiores comparado con los controles, esta diferencia fue estadísticamente significativa en ambos análisis. Los resultados se muestran en la tabla 34.

b) Fertilidad

Se objetivó que el porcentaje de hijos entre los pacientes con Aps fue inferior en comparación con los controles (81,5% vs 83,1%; *P-value*=1,0E-03), con una pequeña diferencia que fue estadísticamente significativa tras el análisis multivariante.

Tabla 34. Análisis comparativo de las variables socioeconómicas de Artritis Psoriásica vs controles

	Aps, N (%)	Control, N (%)	Univariante			Multivariante		
			OR	95% IC	<i>P-Value</i>	OR	95% IC	<i>P-Value</i>
Nivel de estudios			0,53	0,48-0,58	12,4E-84	0,56	0,51-0,62	3,38E-19
- Ninguno	65 (5,87)	14 (0,96)						
- Primarios	547 (49,37)	454 (31,03)						
- Medios	327 (29,51)	578 (39,51)						
- Superiores	169 (15,25)	417 (28,5)						
Fertilidad								
- Con hijos, N (%)	988 (81,5)	1267 (83,1)	0,89	0,76-1,06	2,86E-01	0,69	0,57-0,83	1,05E-03
- Número de hijos ^a	2,09±1,01	2,01±0,81	1,10	1,02-1,19	3,40E-02	0,89	0,81-0,97	3,81E-02

Aps: Artritis Psoriásica, IC: Intervalo de Confianza, OR: Odds Ratio, ^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar

3.2.4 Hábitos tóxicos

El valor medio del consumo de tazas de café y té al día fue inferior entre los pacientes con Aps en comparación con los controles sanos de forma estadísticamente significativa (1,7 vs 1.9 tazas/día).

En relación a la frecuencia del hábito tabáquico el consumo de cigarrillos fue inferior entre los pacientes con Aps comparado con los controles aunque la diferencia no fue significativa tras el reajuste en el análisis multivariante. La edad de inicio del hábito tabáquico fue mayor en los casos de Aps en comparación con los controles (17,9±5,0 vs 17,3±4,2 años) con una diferencia estadísticamente significativa. Entre los fumadores, el valor de la media de la edad del abandono del hábito tabáquico fue superior a los controles (39,7 vs 35,0 años) diferencias que se observaron tanto en el análisis univariante como en el multivariante. El consumo diario de alcohol en todas sus categorías (cerveza,

cócteles y vino de mesa) fue inferior entre los pacientes con Aps en comparación con los controles y la diferencia fue significativa en ambos análisis. En la tabla 35 se detallan todos los datos relativos a consumo de alcohol en ambos grupos.

Tabla 35. Análisis comparativo de los hábitos tóxicos entre los pacientes con Artritis Psoriásica y controles

	Aps	Control	Univariante			Multivariante		
			OR	IC 95%	P-Value	OR	IC 95%	P-Value
Hábito tabáquico								
Cigarros								
			0,87	0,80-0,94	4,33E-03	0,90	0,82-0,98	5,86E-02
- Diariamente, N (%)	217 (18,39)	333 (22,82)						
- Ocasionalmente, N (%)	60 (5,08)	78 (5,35)						
- Cantidad de cigarros por día ^a	1,55±0,79	1,66±0,75	0,81	0,68-0,96	5,08E-02	0,81	0,73-0,98	7,95E-02
Puro								
			0,67	0,51-0,87	1,26E-02	0,68	0,51-0,90	2,80E-02
- Diariamente, N (%)	13 (1,18)	25 (2,35)						
- Ocasionalmente, N (%)	13 (1,18)	21 (1,98)						
Pipa								
			0,82	0,41-1,58	6,21E-01	1,01	0,50-1,96	9,71E-01
- Diariamente, N (%)	2 (0,18)	3 (0,29)						
- Ocasionalmente, N (%)	3 (0,27)	3 (0,29)						
Inicio del hábito tabáquico^a	17,96±5,07	17,38±4,24	1,02	1,00-1,04	1,40E-02	1,02	1,00-1,04	4,22E-02
Fin del hábito tabáquico^a	39,72±12,22	35,08±9,75	1,04	1,03-1,05	3,81E-10	1,02	1,01-1,03	3,68E-03
Hábito enólico								
Cerveza								
- Diariamente, N (%)	115 (9,9)	322 (21,8)	0,39	0,32-0,47	1,20E-15	0,36	0,29-0,45	3,10E-14
- Cantidad (unidad) ^a	1,57± 1,01	1,78±1,44						
- Fin de semana, N (%)	320 (27,2)	808 (54,7)	0,31	0,26-0,35	1,76E-44	0,31	0,26-0,32	5,60E-36
- Cantidad (unidad) ^a	2,01 ± 1,03	2,227±1,29						
Vino								
- Comidas, N (%)	269 (22,8)	508 (34,1)	0,56	0,49-0,65	1,59E-10	0,49	0,41-0,57	9,53E-13
- Cantidad (copas) ^a	1,39± 0,64	1,5±1,19						
- Fuera de comidas, N (%)	61 (5,3)	107 (7,3)	0,71	0,54-0,93	4,09E-02	0,71	0,52-0,94	5,45E-02
- Cantidad (copas) ^a	1,57± 0,98	1,61±1,07						
Cocteles								
- Diariamente, N (%)	23 (2)	41 (2,8)	0,69	0,44-1,06	1,71E-01	0,60	0,36-0,96	8,56E-02
- Cantidad (copas) ^a	NA	1,96±1,72						
- Fin de semana, N (%)	172 (14,6)	401 (27,1)	0,46	0,39-0,54	1,87E-14	0,51	0,43-0,62	3,08E-09
- Cantidad (copas) ^a	NA	1,75±1,09						
Café o té (tazas)^a	1,49±1,29	1,92±1,28	0,87	0,82-0,91	1,28E-05	0,89	0,84-0,94	5,97E-12

Aps: artritis psoriásica, ^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar, IC: Intervalo de Confianza,

OR: Odds Ratio

4 Análisis comparativo de Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica

4.1 Variables antropomórficas

Se observó un predominio del género femenino y una mayor edad entre los pacientes con AR en comparación con los pacientes con Aps con una diferencia estadísticamente significativa en ambos análisis (77,1 % vs 47,2%; $P\text{-value}=3,61\text{E-}61$). Se observó además que los pacientes con Aps tenían un mayor peso ($73,4\pm 12,0$ vs $67,5\pm 11,4$; $P\text{-value}=3,8\text{E-}3$), una mayor altura ($160,87\pm 8,9$ vs $165,09\pm 11,16$; $P\text{-value}=2,85\text{E-}02$), una edad inferior ($52,91\pm 13,27$ vs $60,65 \pm 12,85$; $P\text{-value}=1,46\text{E-}48$) y un mayor índice de masa corporal (IMC) con una diferencia estadísticamente significativa en ambos análisis.

Tabla 36. Análisis comparativo de variables antropomórficas entre los pacientes con Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica

	AR	Aps	Univariante			Multivariante		
			OR	95% IC	P-Value	OR	95% IC	P-Value
Género, N (%)			3,76	3,31-4,27	8,93E-66	4,24	3,67-4,90	3,61E-61
- Mujer	1646 (77,10)	568 (47,2)						
- Hombre	490 (22,9)	636 (52,8)						
Edad (años)^a	60,65 \pm 12,85	52,91 \pm 13,27	0,95	0,95-0,96	5,11E-47	0,95	0,94-0,95	1,46E-48
Peso (kg)^a	67,51 \pm 11,49	73,44 \pm 12,08	1,04	1,03-1,04	3,83E-37	1,02	1,01-1,03	7,67E-10
Altura (cm)^a	160,87 \pm 8,9	165,09 \pm 11,16	1,05	1,04-1,06	1,53E-31	0,98	0,98-0,99	2,85E-02
IMC (Kg/m²)^a	26,21 \pm 5,76	30,07 \pm 9,75	1,03	1,02-1,05	4,17E-05	1,05	1,03-1,07	1,82E-07

AR: Artritis Reumatoide, Aps: Artritis Psoriasisica, ^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar, IMC: índice de masa corporal (peso/altura²), OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza

4.2 Actividad física

En relación a la actividad física, se observó que los pacientes con AR realizaban una menor actividad física regular o frecuente con respecto a los pacientes con Aps durante su tiempo libre 8,6% vs 16,3% respectivamente. También se observó una actividad física inferior durante el trabajo entre los pacientes con AR, con una diferencia estadísticamente significativa en ambos análisis.

Tabla 37. Análisis comparativo de actividad física entre los pacientes con Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica

	AR, N (%)	Aps, N (%)	Univariante			Multivariante		
			OR	95% IC	P-Value	OR	95% IC	P-Value
Actividad física en el tiempo libre			1,53	1,41-1,66	1,44E-17	1,36	1,23-1,50	2,96E-07
- Alguna actividad física	1.072 (50)	658 (54,7)						
- Ningún ejercicio	863 (40)	349 (29,01)						
- Actividad física regular	143 (6,7)	130 (10,81)						
- Actividad física frecuente	42 (1,9)	66 (5,49)						
Actividad física en el trabajo (la mayor parte del tiempo)			1,22	1,14-1,31	2,31E-06	1,12	1,03-1,22	1,80E-02
- Caminando	395 (18,8)	321 (27,09)						
- De pie	901 (42,9)	357 (30,13)						
- Sentado	759 (36)	440 (37,13)						
- Trabajo pesado	43 (2,05)	67 (5,6)						

AR: Artritis Reumatoide, Aps: Artritis Psoriasisica, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza

4.3 Variables socioeconómicas

a) Nivel de estudios

Se observó que los pacientes con Aps tenían un mayor nivel educativo al momento de la encuesta en comparación con los pacientes con AR, pero esta diferencia dejó de ser significativa tras la introducción de la edad y género como co-variables.

b) Fertilidad

Entre los pacientes con AR un 82,8% tenían hijos en relación al 81,5% de los pacientes con Aps, la diferencia fue estadísticamente significativa en el análisis multivariante. En relación al valor de la media del número de hijos, este fue también mayor entre los pacientes con AR, pero esta diferencia no permaneció significativa tras la introducción de la edad y género como co-variables.

Tabla 38. Análisis comparativo de variables socioeconómicas entre los pacientes con Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica

	AR	Aps	Univariante			Multivariante		
			OR	95% IC	P-Value	OR	95% IC	P-Value
Nivel de estudios N (%)			1,31	1,21-1,41	1,83E-09	0,91	0,82-1,00	1,08e-01
- Ninguno	209 (0,10)	65 (5,87)						
- Primarios	1147 (55,76)	547 (49,37)						
- Medios	460 (22,36)	327 (29,51)						
- Superiores	241 (11,72)	169 (15,25)						
Fertilidad								
- Con hijos, N (%)	1765 (82,8)	988 (81,5)	0,91	0,78-1,07	3,56E-01	1,523	1,25-1,85	4,17E-04
- Número de hijos ^a	2,29±1,15	2,09±1,01	0,83	0,78-0,89	5,41E-06	0,978	0,90-1,05	6,40E-01

AR: Artritis Reumatoide, Aps: Artritis Psoriasisica, ^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza

4.4 Hábitos tóxicos

En el análisis univariante se observó un menor hábito tabáquico entre los pacientes con AR en comparación con los pacientes con Aps. Sin embargo, tras incluir las covariables de edad y género se observó un mayor consumo de cigarrillos entre los pacientes con AR con una diferencia estadísticamente significativa. El inicio del hábito tabáquico fue mayor entre los pacientes con AR y el fin del hábito tabáquicos se realizó a una mayor edad, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El hábito tabáquico al inicio de la enfermedad fue menor en los pacientes con AR, con una diferencia significativa tras el análisis multivariante.

En cuanto al hábito enólico, se observó un menor consumo de alcohol en todas sus categorías (cerveza, vino de mesa y cócteles) entre los pacientes con AR, pero con diferencias no significativas en los análisis multivariantes con excepción del vino de mesa fuera de las comidas ($P\text{-value}=6,6E-03$) y el consumo de cócteles durante el fin de semana ($P\text{-value}=7,1E-03$).

El valor medio del consumo de tazas de café o té fue inferior entre los pacientes con AR comparado con los pacientes con Aps ($1,4 \pm 1,2$ vs $1,7 \pm 1,31$; $P\text{-value}=4,7E-02$) con una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 39. Análisis comparativo de hábitos tóxicos entre los pacientes con Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica

	AR	Aps	Univariante			Multivariante		
			OR	IC 95%	P-Value	OR	IC 95%	P-Value
Hábito tabáquico								
Cigarros								
- Diariamente, N (%)	332 (16)	217 (18,39)						
- Ocasionalmente, N (%)	72 (3,51)	60 (5,08)						
Número de cigarros por día^a	1,24±0,9	1,55±0,79	1,44	1,25-1,65	9,32E-06	1,31	1,11-1,54	5,29E-03
Puro								
- Diariamente, N (%)	6 (0,32)	13 (1,18)						
- Ocasionalmente, N (%)	6 (0,32)	13 (1,18)						
Pipa			1,78	0,81-4,28	2,34E-01	1,16	0,48-3,04	7,79E-01
- Diariamente, N (%)	1 (0,05)	2 (0,18)						
- Ocasionalmente, N (%)	3 (0,16)	3 (0,27)						
Inicio del hábito tabáquico^a	18,48±5,8	17,96±5,07	0,98	0,96-0,99	6,67E-02	1,02	1,00-1,04	6,78E-02
Fin del hábito tabáquico^a	44,8±13,7	39,72±12,22	0,97	0,96-0,98	4,80E-08	0,98	0,97-0,99	1,51E-02
Hábito tabáquico al inicio de la enfermedad, N (%)	598 (29,44)	389 (33,62)	1,21	1,06-1,38	1,42E-02	0,68	0,58-0,80	1,04E-04
Hábito enólico								
Cerveza								
- Diariamente, N (%)	116(0,05)	115 (9,9)	1,87	1,49-2,34	4,89E-06	0,93	0,71-1,22	7,00E-01
- Cantidad (unidad) ^a	1,51±0,8	1,57± 1,01						
- Fin de semana, N (%)	28 (13,7)	320 (27,2)	2,35	2,02-2,73	7,55E-21	1,27	1,06-1,53	2,60E-02
- Cantidad (unidad) ^a	1,68±1,14	2,01 ± 1,03						
Vino								
- Comidas, N (%)	339 (16,1)	269 (22,8)	1,53	1,32-1,78	2,67E-06	1,30	1,08-1,56	1,63E-02
- Cantidad (copas) ^a	1,23±0,51	1,39± 0,64						
- Fuera de comidas, N (%)	49 (2,4)	61 (5,3)	2,33	1,69-3,22	1,49E-05	1,82	1,26-2,63	6,62E-03
- Cantidad (copas) ^a	1,5±0,65	1,57± 0,98						
Cócteles								
- Diariamente, N (%)	23 (1,1)	23 (2)						
- Cantidad (copas)	NA	NA						
- Fin de semana, N (%)	116 (5,5)	172 (14,6)	2,93	2,38-3,61	1,42E-17	1,49	1,16-1,91	7,10E-03
- Cantidad (copas)	NA	NA						
Café o té (tazas)^a	1,49±1,29	1,7±1,31	1,13	1,07-1,18	1,23E-05	1,06	1,01-1,12	4,76E-02

AR: Artritis Reumatoide, Aps: Artritis Psoriasisica, ^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza

5 Lupus Eritematoso Sistémico

5.1 Análisis descriptivo de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

A continuación, se describen las características epidemiológicas del grupo de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

5.1.1 Variables antropomórficas

Se incluyeron un total de 859 pacientes con LES, con un predominio del género femenino (92,8%). En los pacientes con LES el valor de la media de la edad fue de 45,56 años, con una altura promedio de 161,1 cm y un peso de 65,4 kg. El valor de la media del índice de masa corporal (IMC) fue de 25,2 kg/m².

Tabla 40. Características antropomórficas de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

VARIABLES ANTROPOMÓRFICAS	LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
Género	
- Mujer, N (%)	797 (92,8%)
- Hombre, N (%)	62 (7,2)
Edad (años)^a	45,53±13,84
Peso (kg)^a	65,44±12,29
Altura (cm)^a	161,45±10,11
IMC (kg/m²)^a	25,28±8,37

IMC: índice de masa corporal (peso/altura²); ^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar

5.1.2 Actividad física

Según los datos registrados en el cuestionario epidemiológico sobre la actividad física que realizaban en su tiempo libre un 42,6% (N=368) de los pacientes realizaban alguna actividad física de forma ocasional, únicamente un 18,13% realizaba ejercicio de forma regular-frecuente y hasta un 39,1% (N=337) llevaban un estilo de vida sedentario. En relación al tipo de actividad física que realizaban en su trabajo la mayoría de los pacientes

40,75% (N=348) permanecían de pie la mayor parte del tiempo seguido de un 38,76% (N=331) que permanecían sentados la mayor parte de la jornada laboral, únicamente el 2,81% (N=24) consideraba que realizaba un trabajo pesado.

Tabla 41. Actividad física en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Actividad física	Lupus Eritematoso Sistémico, N (%)
Actividad física en el tiempo libre	
- Alguna actividad física	368 (42,69)
- Ningún ejercicio	337 (39,1)
- Actividad física regular	87 (10,09)
- Entrenamiento físico frecuente	70 (8,12)
Actividad física en el trabajo	
- Caminando la mayor parte del tiempo	151(17,68)
- De pie la mayor parte de la jornada	348 (40,75)
- Sentado la mayor parte del tiempo	331 (38,76)
- Trabajo pesado	24 (2,81)

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

5.1.3 Variables socioeconómicas

a) Medio de transporte

En relación al medio de transporte utilizado de forma habitual por los pacientes incluidos en este estudio, 35,8% (N=384) utilizaban coche particular como conductor, seguido de un 21,5% (N=230) que utilizaban el transporte público, el resto de los pacientes utilizaban otros medios de transporte que se describen con detalle en la tabla 42.

b) Fertilidad

Entre los pacientes con LES, el 66% (N=570) de los encuestados tenía hijos. El valor de la media del número de hijos fue de $1,9 \pm 0,9$ hijos.

Tabla 42. Características socioeconómicas de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

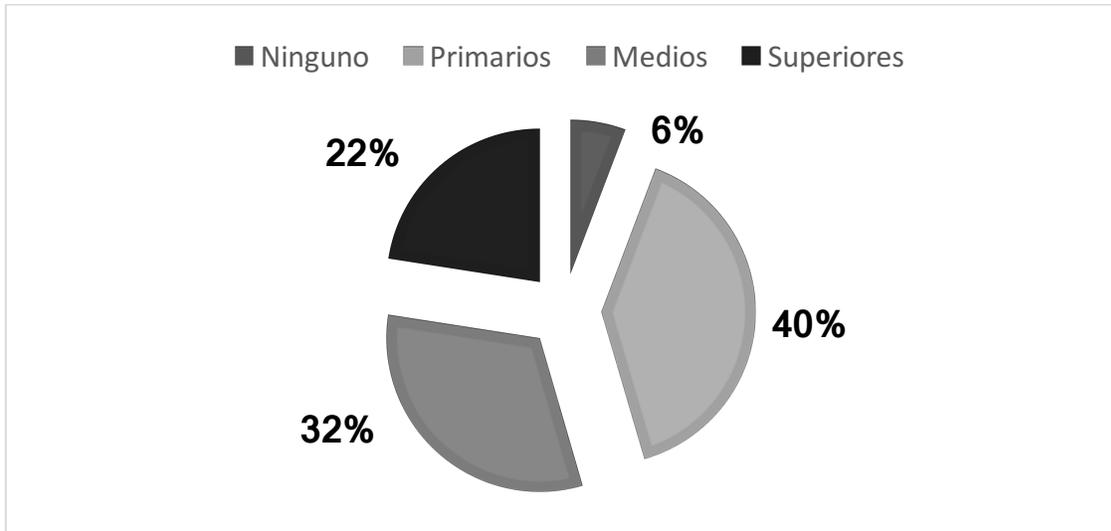
Características socioeconómicas	Lupus Eritematoso Sistémico
Medio de transporte, N (%)	
- Caminando	142 (13,27)
- Bicicleta	2 (0,1)
- Transporte público	230 (21,5)
- Coche como conductor	384 (35,89)
- Coche como pasajero	177 (16,54)
- Moto	11 (1,03)
Fertilidad	
- Con hijos, N (%)	570 (66)
- Número de hijos ^a	1,9±0,9

LES: Lupus Eritematoso Sistémico, ^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar

c) Nivel de estudios

En relación al nivel de educación, la mayoría de los pacientes, 39,7% (N=333) tenían estudios primarios, seguido de un 31,9% de pacientes con estudios medios y un 22,5% (N=189) habían cursado estudios superiores.

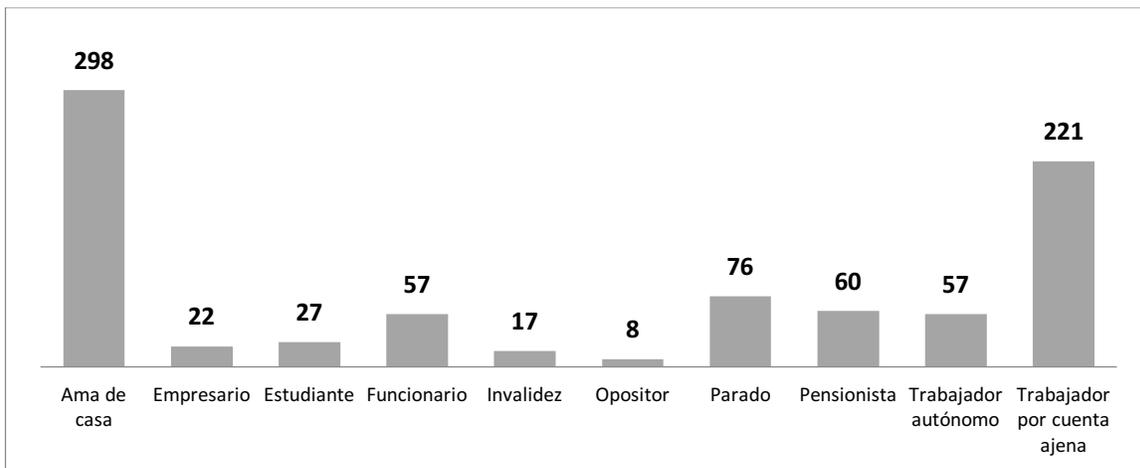
Gráfico 9. Nivel de estudios en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico



d) Ocupación

En cuanto a la ocupación, la mayoría de los pacientes 35,35% (N=298) eran amas de casa, el 26,22% (N=221) trabajaban por cuenta ajena y en porcentajes inferiores otras ocupaciones.

Gráfico 10. Situación laboral de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico



e) Idiomas

La distribución de la variable idioma hablado entre los pacientes con LES incluidos en el estudio se detalla en la tabla 43.

Tabla 43. Idiomas hablados por los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Idioma	Lupus Eritematoso Sistémico (%)
Alemán	1,68
Árabe	0,28
Castellano	77,9
Catalán	11,68
Euskera	0,09
Francés	12,90
Gallego	1,59
Inglés	28,41
Italiano	1,68
Portugués	0,93
Valenciano	1,78
Otros	0

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

5.1.4 Hábitos tóxicos

En cuanto al hábito tabáquico, un 70,7% (N=606) contestó no fumar en el momento de la encuesta, y únicamente un 23,9% (N=205) lo hacía diariamente. Se observó que el valor de la media de la edad de inicio del hábito tabáquico fue de $17,5 \pm 3,9$ y un 42,2% (N=356) era fumador activo cuando se le diagnosticó la enfermedad.

En relación al hábito enólico se objetivó que un 5,1% (N=43) y un 7,3% (N=62) de los pacientes consumían cerveza y vino diariamente. En la tabla 44 se describe la cantidad y periodicidad del consumo de alcohol.

El consumo medio de café o té al día fue de $1,4 \pm 1,3$ tazas al día.

Tabla 44. Hábitos tóxicos de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Hábitos tóxicos	Lupus Eritematoso Sistémico
Hábito tabáquico	
Cigarros	
- Diariamente, N (%)	205 (23,95)
- Ocasionalmente, N (%)	45 (5,26)
- Cantidad de cigarros por día ^a	1,17±1,9
Puro	
- Diariamente, N (%)	0
- Ocasionalmente, N (%)	4 (0,5)
Pipa	
- Diariamente, N (%)	0
- Ocasionalmente, N (%)	0
Exfumadores	
Inicio del hábito tabáquico^a	17,58±3,95
Fin del hábito tabáquico^a	34,82±11,23
Hábito tabáquico al inicio de la enfermedad, N (%)	356 (42,28)
Hábito enólico	
Cerveza	
- Diariamente, N (%)	43 (5,1)
- Cantidad (unidad) ^a	1,51±0,85
- Fin de semana, N (%)	175 (20,25)
- Cantidad (unidad) ^a	2,07±1,14
Vino	
- Comida, N (%)	62 (7,3%)
- Cantidad (copas) ^a	1,09±0,29
- Fuera de las comidas, N (%)	24 (2,9%)
- Cantidad (copas) ^a	1,25±0,55
Cócteles	
- Diariamente, N (%)	NA
- Cantidad (copa) ^a	NA
- Fin de semana, N (%)	78 (9,2%)
- Cantidad (copa) ^a	NA
Café y Té	

LES: Lupus eritematoso sistémico, ^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar

5.2 Análisis comparativo de casos y controles de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Se realizó un análisis diferencial de las variables epidemiológicas a estudio entre los pacientes con LES y población sana incluyendo el género y la edad como posibles factores de confusión en el análisis multivariante.

5.2.1 Variables antropomórficas

Se observó un predominio del género femenino entre los pacientes con LES en comparación con los controles sanos de forma estadísticamente significativa tanto en el análisis univariante como en el análisis multivariante. Se objetivó que los pacientes con LES tenían una menor edad (45,5±13,8 vs 49,6±7; *P-value*=9,9E-16) años, una menor altura (161,4 cm vs 168,7 cm; *P-value*=7,7E-04), y un menor peso (65,7kg vs 75,3kg; *P-value*=7,8E-05) en comparación con los controles sanos con diferencias estadísticamente significativas. Se observó un menor índice de masa corporal entre los pacientes con LES, aunque esta diferencia no permaneció significativa tras incluir el género y la edad como co-variables.

Tabla 45. Análisis comparativo de las características antropomórficas entre los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y controles

	LES	Control	Univariante			Multivariante		
			OR	95% IC	<i>P-Value</i>	OR	95% IC	<i>P-Value</i>
Genero (%)			0,05	0,04-0,06	3,51E-96	0,05	0,04-0,06	4,84E-81
- Mujer	797 (92,8)	617 (40,2)						
- Hombre	62 (7,2)	917 (59,8)						
Edad (años)^a	45,53±13,84	49,6±7	0,95	0,95-0,96	5,24E-19	0,95	0,95-0,96	9,93E-16
Peso (kg)^a	65,44±12,29	75,3±11,49	0,93	0,92-0,93	1,69E-61	0,98	0,97-0,98	7,83E-05
Altura (cm)^a	161,45±10,11	168,79±9,99	0,91	0,90-0,92	1,35E-53	0,97	0,96-0,98	7,74E-04
IMC (Kg/m²)^a	25,28±8,37	26,76±6,75	0,92	0,91-0,94	7,64E-10	0,99	0,98-1,00	4,58E-01

LES: Lupus Eritematoso Sistémico, ^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar, IMC: índice de masa corporal (peso/altura²), IC: intervalo de confianza, OR: odds ratio

5.2.2 Actividad física

En este apartado se compararon tanto la actividad física realizada en el tiempo libre como la actividad física realizada durante el trabajo. Se objetivó que la realización de ejercicio físico en el tiempo libre regular-frecuente entre los pacientes con LES fue menor comparado con los controles sanos. En cuanto a la actividad física durante el trabajo, está también fue inferior entre los pacientes con LES, con una pequeña diferencia que no fue estadísticamente significativa.

Tabla 46. Análisis comparativo de la actividad física entre los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y controles

	LES, N (%)	Control, N (%)	Univariante			Multivariante		
			OR	95% IC	P-Value	OR	95% IC	P-Value
Actividad física en el tiempo libre			0,58	0,54-0,64	5,14E-25	0,65	0,59-0,72	7,89E-12
- Alguna actividad física	368 (42,69)	743 (48,8)						
- Ningún ejercicio	337 (39,1)	269 (17,7)						
- Actividad física regular	87 (10,09)	307 (20,2)						
- Actividad física frecuente	70 (8,12)	201 (13,2)						
Actividad física en el trabajo (la mayor parte del tiempo)			0,95	0,87-1,03	3,72E-01	0,94	0,84-1,05	3,60E-01
- Caminando la mayor	151(17,68)	306 (20,21)						
- De pie la mayor	348 (40,75)	534 (35,27)						
- Sentado la mayor	331 (38,76)	613 (40,49)						
- Trabajo pesado	24 (2,81)	61 (4,03)						

LES: Lupus Eritematoso Sistémico, IC: intervalo de confianza, OR: odds ratio

5.2.3 Variables socioeconómicas

a) Nivel de estudios

En este apartado se observó un menor nivel de estudios entre los pacientes con LES con respecto a los controles, esta diferencia fue estadísticamente significativa en ambos análisis. En nuestra cohorte, el 22, 58% (N=189) de los pacientes con LES tenían estudios superiores comparado con el 28,5% (N=417) de los sujetos control.

b) Fertilidad

Los pacientes con LES tuvieron un porcentaje inferior de hijos con respecto a los controles (66% vs 83,1%; $P\text{-value}=4,26\text{E-}08$), la diferencia fue estadísticamente significativa en ambos análisis. El número medio de hijos en los pacientes con LES fue similar al de los sujetos del grupo control ($1,99\pm 0,9$ vs $2,01\pm 0,81$; $P\text{-value}=8,0\text{E-}01$).

Tabla 47. Análisis comparativo de de las variables socioeconómicas entre los pcientes con Lupus Eritematoso Sistémico y controles

	LES	Control	Univariante			Multivariante		
			OR	95% IC	P-Value	OR	95% IC	P-Value
Nivel de estudios, N (%)			0,70	0,64-0,76	2,86E-11	0,60	0,53-0,67	4,85E-13
- Ninguno	48 (5,73)	14 (0,96)						
- Primarios	333 (39,78)	454 (31,03)						
- Medios	267 (31,9)	578 (39,51)						
- Superiores	189 (22,58)	417 (28,5)						
Fertilidad								
- Con hijos, N (%)	570 (66)	1267 (83,1)	0,39	0,33-0,46	9,79E-21	0,49	0,39-0,60	4,26E-08
- Número de hijos ^a	$1,99\pm 0,9$	$2,01\pm 0,81$	0,97	0,87-1,07	6,18E-01	1,01	0,89-1,15	8,03E-01

LES: Lupus Eritematoso Sistémico, ^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar, IC: intervalo de confianza, OR: odds ratio

5.2.4 Hábitos tóxicos

En relación al hábito tabáquico en el momento de realización del estudio, el consumo de los pacientes con LES fue inferior que los controles sanos con una diferencia estadísticamente significativa en el análisis multivariante. No se observó diferencias en la edad de inicio del hábito tabáquico entre los pacientes con LES comparado con los controles. Los datos relativos al consumo de puro y pipa se describen en la tabla 47.

En cuanto al hábito enólico, en el momento de la realización de la encuesta, el valor de la media del consumo de bebidas alcohólicas en todas sus categorías fue menor entre los pacientes con LES comparado con los controles con diferencias estadísticamente significativas.

El valor medio de tazas del consumo de café o té al día fue menor entre los pacientes con LES comparado con los controles con una diferencia estadísticamente significativa ($1,4\pm 1,3$ vs $1,9\pm 1,2$; $P\text{-value}=1,1E-12$).

Tabla 48. Análisis comparativo de hábitos tóxicos entre los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y controles

	LES	Control	Univariante			Multivariante		
			OR	IC 95%	P-Value	OR	IC 95%	P-Value
Hábito tabáquico								
Cigarros								
- Diariamente, N (%)	205 (23,95)	333 (22,82)						
- Ocasionalmente, N (%)	45 (5,26)	78 (5,35)						
- Cantidad de cigarros por día ^a	1,17±1,9	1,66±0,5	0,47	0,40-0,55	8,18E-14	0,44	0,35-0,54	4,00E-10
Puro								
- Diariamente, N (%)	0	25 (2,35)						
- Ocasionalmente, N (%)	4 (0,5)	21 (1,98)						
Pipa								
- Diariamente, N (%)	0	3 (0,29)	NA		9,59E-01	NA		9,73E-01
- Ocasionalmente, N (%)	0	3 (0,29)						
Inicio del hábito tabáquico^a	17,58±3,95	17,38±4,24	1,01	0,99-1,03	3,78E-01	1,01	0,98-1,04	5,34E-01
Fin del hábito tabáquico^a	34,82±11,2	35,08±9,75	0,99	0,98-1,01	7,35E-01	1,02	1,00-1,04	4,54E-02
Hábito enólico								
Cerveza								
- Diariamente, N (%)	43 (5,1)	322 (21,8)	0,19	0,14-0,25	1,68E-22	0,35	0,25-0,50	1,31E-06
- Cantidad (unidad) ^a	1,51±0,85	1,78±1,44						
- Fin de semana, N (%)	175(20,25)	808 (54,7)	0,21	0,18-0,25	4,94E-54	0,29	0,23-0,35	1,30E-23
- Cantidad (unidad) ^a	2,07±1,14	2,22±1,29						
Vino								
- Comidas, N (%)	62 (7,3)	508 (34,1)	0,15	0,12-0,19	1,21E-39	0,27	0,21-0,36	2,45E-14
- Cantidad (copas) ^a	1,09±0,29	1,5±1,19						
- Fuera de comidas, N (%)	24 (2,9)	107 (7,3)	0,37	0,25-0,53	1,77E-05	0,61	0,38-0,96	8,43E-02
- Cantidad (copas) ^a	1,25±0,55	1,61±1,07						
Cócteles								
- Diariamente, N (%)	NA	41 (2,8)	0,12	0,03-0,29	4,84E-04	0,30	0,03-1,23	2,53E-01
- Cantidad (copas) ^a	NA	1,96±1,72						
- Fin de semana, N (%)	78 (9,2)	401 (27,1)	0,27	0,21-0,33	1,00E-22	0,37	0,28-0,49	3,89E-09
- Cantidad (copas) ^a	NA	1,75±1,09						
Café o té (tazas)^a	1,45±1,39	1,92±1,28	0,74	0,69-0,78	1,23E-15	0,72	0,66-0,77	1,15E-12

LES: Lupus Eritematoso Sistémico, ^a Valor de la media con su correspondiente desviación estándar, IC: intervalo de confianza, OR: odds ratio

DISCUSIÓN

En el presente proyecto de investigación hemos analizado las características epidemiológicas de una gran cohorte de pacientes con Artritis Reumatoide , Artritis Psoriásica, Lupus Eritematoso Sistémico y sujetos sanos hipernormales para las enfermedades IMID (*Immune Mediated Inflammatory Diseases*) representativos de la población española, obtenidos en el marco de trabajo del Proyecto PSE "IMID Kit". Para la obtención de los datos se utilizó el cuestionario epidemiológico elaborado por el Banco Nacional de ADN (BNADN) en el que se registran entre otros, datos relativos a la edad, el género, el peso, la altura, el estilo de vida y el nivel de estudios.

En el presente trabajo se han incluido un total de 4.199 pacientes (AR n= 2.136; Aps n= 1.204; LES n=859) de los que se han analizado más de 20 variables epidemiológicas, lo que representa una oportunidad excepcional para analizar la epidemiología de las tres enfermedades IMID a estudio en la población española. Es el primer estudio de estas características que se ha llevado a cabo a nivel nacional y ha sido el resultado de un gran esfuerzo colaborativo en el que han participado más de 90 Centros pertenecientes al Sistema Nacional De Salud.

En el presente proyecto, con el objetivo de analizar las variables epidemiológicas a estudio en este grupo de pacientes, se ha realizado una revisión de los diferentes registros publicados en la literatura que han incluido pacientes con enfermedades reumáticas y que ha analizado diferentes aspectos de la enfermedad. Asimismo, para determinar si los resultados del presente proyecto son consistentes, hemos evaluado que nuestra cohorte de pacientes pueda ser considerada representativa de cada una de las enfermedades IMID a estudio, de manera que las características principales no se desvíen de los datos publicados en la literatura en relación a cada una de las enfermedades. En esta discusión, se compararán las principales características epidemiológicas de cada grupo de pacientes con las correspondientes poblaciones analizadas en los principales registros de pacientes con enfermedades IMID de Europa y Norteamérica. La utilización de estos registros para el análisis comparativo con los resultados descriptivos de nuestra serie ha venido determinada por el elevado número de pacientes incluidos en estos registros y el carácter

multicéntrico de los mismos, lo que nos ha permitido maximizar divergencias en caso de que nuestra muestra no fuera representativa.

En Europa se han diseñado diferentes registros en países como Reino Unido, Suiza, Alemania, Noruega, Suecia, Holanda y España que incluyen principalmente pacientes con AR. En América, hay que destacar los registros asociados al consorcio CORRONA (*Consortium of Rheumatology Researchers of North America*) y el registro Panamericano de efectos adversos BIOBADAMÉRICA, proyecto colaborativo a nivel internacional que ha impulsado la Sociedad Española de Reumatología (SER) con el objetivo de promover la puesta en marcha de registros nacionales que evalúan la seguridad de los fármacos biológicos en países de Latinoamérica.

A continuación, se describen las principales características de los registros con un seguimiento más prolongado y un mayor tamaño muestral utilizados en esta discusión.

1 Registros epidemiológicos internacionales

- NOAR (*Norfolk Arthritis Register*). Se estableció en 1989 en el condado de Norfolk en Reino Unido y desde entonces se han incluido más de 4.000 pacientes con diagnóstico de poliartritis inflamatoria temprana. Aproximadamente tres cuartos de los pacientes de este registro cumplen los criterios ACR de AR. Entre los resultados publicados por este registro se encuentran entre otros, datos sobre incidencia, prevalencia, factores de riesgo genéticos y ambientales, desenlaces de la enfermedad y predictores de respuesta (163).

- EIRA (*Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study*). El registro epidemiológico sueco, se estableció en 1996 y reclutó pacientes hasta 2009. Se trata de un estudio poblacional que incluye a más de 3.000 casos y controles y que incluye principalmente casos incidentes de AR diagnosticados por un reumatólogo. Más del 82% de los casos incluidos en el estudio fueron diagnosticados en el primer año de la enfermedad. Proporciona además información sociodemográfica y epidemiológica de la AR (164).

- NDB Alemania (*The National Database of the German Collaborative Arthritis Centres*). Se estableció en 1993 y es un registro prospectivo con una monitorización a largo plazo de los pacientes con enfermedades inflamatorias reumatológicas. La base de datos se actualiza anualmente y contiene información clínica, sociodemográfica y de desenlaces (165).

- NDB U.S.A (*National Data Bank for Rheumatic Diseases*). Se estableció en 1998 como un estudio observacional y longitudinal, hasta la fecha se han incluido más de 50.000 pacientes con más de 100 enfermedades reumáticas diagnosticadas por reumatólogos (166).

- CORRONA (*Consortium of Rheumatology Researchers of North America*). Se estableció en el año 2001 y es un registro longitudinal que hasta la fecha ha incluido a más de 40.000 pacientes con AR de Estados Unidos de Norteamérica y Canadá. También se registra información de otras enfermedades como Artritis psoriásica, Espondiloartropatías, Psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal y recluta aproximadamente 2.500 pacientes nuevos cada año. En este registro se describen variables socio-demográficas, relacionadas con la actividad de la enfermedad, los tratamientos y medidas de desenlace que son registradas cada 3-6 meses por los médicos y los pacientes (167).

- CORRONA *International*. Se estableció en 2011 en colaboración con la farmacéutica AstraZeneca. En este registro se han incluido más de 5.000 pacientes con AR de 10 países participantes, incluyendo 3 en América Latina (Brasil, México y Argentina), 6 en Europa Central y del Este (República Checa, Hungría, Polonia, Rumania, Rusia y Ucrania) y uno en Asia (India). La metodología es muy similar a la del registro CORRONA excepto que no se incluyen pacientes mayores de 85 años o con clase funcional IV (167).

- SCQM (*Swiss registry*). Es el registro de fármacos biológicos de Suiza. Se estableció en el año 2000 e incluye principalmente pacientes con AR que se encuentran recibiendo tratamiento con fármacos biológicos, aunque no está restringido únicamente a ellos (165).

- DANBIO (*Danish Rheumatology registry*). Es el registro nacional danés, se estableció en el año 2000 e incluye más de 10.000 pacientes con AR, Aps y EA que son seguidos

anualmente. El objetivo principal del registro es evaluar la eficacia del tratamiento y la supervivencia de los fármacos pero también incluye otras variables de interés (168).

- BSRBR (*British Society for Rheumatology Biologics Register*). La Sociedad Británica de Reumatología estableció en el año 2001 un registro de pacientes con AR, Aps y EA tratados con fármacos biológicos, así como un grupo comparativo sin tratamiento y cuyo principal objetivo es evaluar la toxicidad a largo plazo. Hasta la fecha, se han reclutado más de 15.000 pacientes (169).

- SwePsa (*Swedish Early Psoriatic Arthritis Register*). El registro sueco de artritis psoriásica temprana se estableció en el año 1999 y hasta la fecha ha reclutado más de 300 pacientes, su objetivo es evaluar el curso de la enfermedad, factores pronósticos, marcadores de progresión y patrones de tratamiento en pacientes con Aps (170).

- GISEA (*Italian Group for the Study of Early Arthritis*). El registro italiano de artritis temprana se estableció en el año 2008 para recoger información de pacientes con enfermedades reumáticas como AR, Aps y espondiloartropatías que se encuentran en tratamiento con terapias biológicas. Su objetivo es evaluar la actividad de la enfermedad, las comorbilidades y la supervivencia del tratamiento. Hasta la fecha cuenta con más de 5.000 pacientes (171).

- SLICC (*The Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics Group*). Se estableció en el año 1991 como una colaboración entre reumatólogos de once países para crear una cohorte prospectiva de pacientes con diagnóstico reciente de LES. Incluye información clínica, epidemiológica y serológica. Entre sus objetivos destacan el desarrollo de índices de actividad, de daño estructural y desenlaces de la enfermedad (172).

- Euro-lupus (*Prospective study of the epidemiology, natural history and long-term evolution of SLE in the European population*). Se estableció en el año 1991 para analizar los aspectos epidemiológicos del LES en Europa. Se trata de una cohorte prospectiva multicéntrica que incluye hasta la fecha 1.000 pacientes con un seguimiento de más de 10 años. El objetivo es determinar la incidencia, las manifestaciones clínicas, las

características inmunológicas, la historia natural, la morbilidad y la mortalidad de la población con LES en Europa (173, 174).

- GLADEL (Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus). Se estableció en el año 1997 como una cohorte prospectiva multicéntrica de pacientes latinoamericanos. Hasta la fecha cuenta con más de 1.000 pacientes con diagnóstico reciente de LES y con un seguimiento medio de 20 meses. Entre sus datos se describen características epidemiológicas, sociodemográficas, manifestaciones de la enfermedad, tratamientos, morbilidad y mortalidad (175).

- Hopkins-lupus *cohort* (*Cohorte de pacientes con LES del hospital John Hopkins*). Se estableció en el año 1987 y se trata de una cohorte que incluye a más de 2.000 pacientes con LES. Entre sus trabajos destacan: el estudio de los tratamientos utilizados en el LES y su toxicidad, la aterosclerosis en pacientes con LES y las manifestaciones neurológicas de la enfermedad (176).

2 Registros en España

En relación a datos epidemiológicos de enfermedades IMID en población española, se han realizado diferentes estudios, entre los más destacados podemos mencionar los siguientes trabajos:

- EPISER (Estudio epidemiológico de la Sociedad Española de Reumatología). Se estableció en el año 2001 para establecer la prevalencia de AR y de otras enfermedades reumáticas en la población española, conocer y evaluar el impacto, el efecto en la calidad de vida y en la función y el consumo de recursos públicos para su atención (177).

- SERAP (Evaluación de un modelo de gestión de la Artritis en España). Se estableció en el año 2004 por la Sociedad Española de Reumatología y su objetivo fue estimar la incidencia de AR en España, así como estimar la carga de trabajo de las unidades de

artritis temprana y para obtener más información epidemiológica que ayude a una mejor comprensión de la enfermedad (178).

- REGISPONDER (Registro nacional de Espondiloartropatías). Se estableció en el año 2004 impulsado por la Sociedad Española de Reumatología , el objetivo principal es describir y clasificar a los pacientes con Espondiloartropatías en España, describir las características sociodemográficas, la actividad de la enfermedad y las manifestaciones de la enfermedad, entre otros aspectos (179).

- RELESSER (Registro nacional de pacientes con LES). Se estableció en el año 2014, se trata de un registro multicéntrico que consta de dos fases, una transversal y una longitudinal prospectiva. Los principales objetivos del estudio son describir las características sociodemográficas y clínico-analíticas de los pacientes con LES y LES incompleto en España y establecer un registro amplio y homogéneo de pacientes bien caracterizados a que permitan seleccionar subgrupos para estudios longitudinales (69).

La revisión de los datos epidemiológicos analizados en los diferentes registros de enfermedades IMID publicados, nos ha permitido contrastar los resultados del presente proyecto. Para facilitar la comprensión de la discusión, se ha estructurado en cuatro apartados, correspondientes a las tres patologías a estudio incluyendo el análisis comparativo entre pacientes con AR y Aps.

3 Artritis Reumatoide

En relación a la Artritis Reumatoide hemos contrastado las principales características de nuestra serie con las descritas en los registros de referencia de diversos países. En la tabla 49 se presentan las principales variables de los mismos.

.

Tabla 49. Comparación de registros internacionales de pacientes con Artritis Reumatoide

Variables	Proyecto de tesis	SERAP España (178)	EPISER España (177)	Norfolk UK (89, 167)	EIRA Suecia (145, 149, 180)	NDB Alemania (181)	NDB U.S.A (165)	CORRONA U.S.A (182)	CORRONA Int. (167)	SCQM Suecia (165)	DANBIO Dinamarca (183, 184)
Inicio del registro	2006	2004	1999	1989	1996	1993	1998	2001	2011	1990	2000
No de pacientes(miles)	>2	>2	>2	>4	3	>3	>13	>20	3	2,5	>10
Mujer (%)	77,1	69	53,7	69,9	72	76,3	79	78	75,4	70	73
Edad (media ±DA) *	60,6± 12,8	55±16	59	49	50,8	61,5	59	58 ±13	50-65	53±14	58,9 ±14
IMC (kg/m ²)	26,21	NA	NA	NA	24,8	26,5	NA	29,1	NA	NA	NA
Sobrepeso (%)	NA	NA	NA	36,3	NA	NA	NA	NA	33	NA	NA
Obesidad (%)	NA	NA	NA	28,5	NA	NA	NA	NA	36,5	NA	NA
Fumador (%)	16,7	22	NA	18,3	26,2	20	15	16,4	18,8	28	40
Exfumador (%)	29,4	42	NA	48,6	30,4	27	43	32,1	27,7	NA	59,5 M /80,4 H
Estudios Superiores (%)	10	10	NA	NA	14,61	21	26	43-55%	NA	27	NA
Actividad Física		NA	NA	NA		NA	NA		NA	NA	NA
<i>Sedentario (%)</i>	40				67,5			30,7			
<i>Regular (%)</i>	6,75				32,5			21,6			

M=mujeres,H=hombre

3.1 Género, edad, IMC

3.1.1 Análisis descriptivo de los pacientes con Artritis Reumatoide

En relación al género, se observa un predominio del sexo femenino (77.1%) al igual que en la mayoría los registros internacionales de la enfermedad, en los que se describen porcentajes que oscilan entre el 70 y 79%. Este dato está específicamente asociado a una mayor prevalencia de la enfermedad en el género femenino con una proporción de 3:1 (1).

La media de edad de los pacientes con AR en nuestra cohorte es de $60,6 \pm 12$ años, valor muy similar a la media de edad de los pacientes con AR en los registros analizados, en los que se describe un rango de edad media que oscila entre los 50 a los 60 años. Estos valores coinciden con el pico de incidencia máximo descrito para esta enfermedad.

Para el análisis del IMC utilizamos la definición internacional de la Organización Mundial de la salud, la cual clasifica a los pacientes en bajo peso $< 18 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso $> 25 \text{ kg/m}^2$ y obesidad $> 30 \text{ kg/m}^2$; si bien el IMC no mide la cantidad de tejido adiposo en el cuerpo, es el índice más utilizado a nivel internacional cuando se analizan estos parámetros (181). Los registros internacionales que incluyen pacientes con enfermedades IMID y que recogen información sobre el IMC son limitados. En nuestra cohorte de pacientes con AR se observó un valor medio del IMC de $26,21 \text{ kg/m}^2$ lo cual corresponde según la OMS a una medida de sobrepeso. En este sentido, nuestros resultados son concordantes a lo observado en registros realizados en Alemania como CAPEA (*Course and prognosis of early arthritis*), Rabbit (*German biologics register*) y NDB (*National Database of the German collaborative arthritis centres*), en los que se describe un IMC de 27, 26,7 y 26,5 respectivamente (181) y a diferencia de lo observado en los registro sueco de EIRA en los que el valor medio del IMC de los pacientes con AR es de $24,8 \text{ kg/m}^2$ (180) parámetro considerado por la OMS como peso en rango de normalidad. A su vez, nuestros datos difieren a lo observado en registros en los que incluyen pacientes no europeos como el CORRONA (*Consortium of Rheumatology Researchers of North America*) de Estados

Unidos (165) en los que el valor medio del IMC es de 29,1 kg/m², valor muy cercano al rango de obesidad. Estas diferencias del valor del IMC descrita en pacientes con AR entre la población europea y la población norteamericana pueden ser explicadas en parte por las características propias de la población general norteamericana en las que se ha descrito un IMC de 28,7 kg/m² (95% CI, 28,3-29,1) que afecta a más de un tercio de la población (185). En otros registros europeos de pacientes con AR la información sobre el IMC se expresa como un porcentaje de pacientes con sobrepeso y/u obesidad, sin utilizar los rangos establecidos por la OMS; así pues, se observa que en el Reino Unido el porcentaje de pacientes con AR con sobrepeso y obesidad es de 36,3% y 28,5% respectivamente, estos datos son comparables con los observados en el registro *CORRONA International* que incluye pacientes de 10 diferentes países donde se observó un porcentaje de sobrepeso del 34,3% y un porcentaje de obesidad del 23,4% (167).

En este apartado es interesante destacar que la obesidad se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar AR según los datos de algunos registros como el NOAR (*The Norfolk Arthritis Register*), y estudios como CACORA (*Danish Case of Control Study of RA*) (186). Si bien ha sido la obesidad y no el sobrepeso la que se ha descrito como factor de riesgo para la AR (187), algunos estudios sugieren que un incremento aunque mínimo en el IMC se asocia a peores medidas de desenlace en los pacientes con AR. En el estudio QUEST- RA (*Quantitative Standard Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis*) que incluyó pacientes con AR de 25 diferentes países del mundo incluido España, se observó que cada unidad de incremento en el IMC se asociaba a un incremento en el índice de actividad de la enfermedad (188). Además, el sobrepeso y principalmente la obesidad, se ha asociado a una peor calidad de vida (189), a una menor respuesta al tratamiento con fármacos biológicos y a una menor posibilidad de alcanzar la remisión o bajo índice de actividad de la enfermedad (190). El diseño del presente proyecto, de carácter descriptivo de una cohorte transversal, no permitió establecer una correlación entre el IMC y diferentes medidas de desenlace en la AR.

3.1.2 Análisis comparativo de pacientes con Artritis Reumatoide vs controles

Se observó una mayor edad ($60,6 \pm 12,8$ vs $49,6 \pm 7,0$) y un predominio del género femenino ($77,1$ vs $40,2$) entre los pacientes con AR en comparación con los controles de forma estadísticamente significativa tanto en el análisis univariante como en el análisis multivariante. Al analizar de forma comparativa el IMC en casos y controles observamos valores numéricamente muy similares ($26,2 \pm 5,7$ vs $26,7 \pm 6,7$) con diferencias estadísticamente significativas y que clasifican ambos grupos en el rango de “sobrepeso”. Estos datos se asemejan a lo publicado en el estudio sobre *la prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española: ENPE (191)*, en el que se evalúa el estado nutricional de la población española entre el año 2014-2015 y en el que se describía que el valor medio del IMC en España era de $26,7 \text{ kg/m}^2$. Nuestros resultados difieren a los descritos en otros estudios similares en los que se compara población sana y pacientes con AR e los que se ha observado una mayor prevalencia de obesidad entre los pacientes con AR (181, 187). Estas diferencias pueden ser debidas a múltiples factores entre los que hay que destacar las características propias de la cohorte descritas previamente (i.e. media de edad, actividad física, nivel educativo) o incluso puede estar determinada por el grado de actividad de la enfermedad o limitación funcional asociada a la enfermedad, parámetros que no han sido evaluados en el presente proyecto.

3.2 Actividad física

3.2.1 Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Reumatoide

En el presente proyecto para realizar el análisis de la actividad física en este grupo de pacientes, se evaluó la actividad física realizada durante el tiempo libre y la que implicaba su trabajo o actividad habitual. En relación a la actividad habitual o la realizada en el trabajo entre los pacientes con AR, observamos que la mayoría (42%) permanecía de pie sin grandes desplazamientos o esfuerzos. En su tiempo libre, hasta un 50% confirmó realizar alguna actividad física, sin embargo, el porcentaje de pacientes que lo hacían regularmente fue mucho menor (6,7%) y además hasta un 40% consideraba llevar una vida sedentaria. En la literatura hay escasos registros o estudios que analicen esta

información y los resultados son muy contradictorios. En el estudio de la cohorte sueca de EIRA, el porcentaje de pacientes que realizaban mínima o nula actividad física fue superior a un 60% (180), a diferencia de lo descrito en el estudio CORRONA, que observó un porcentaje de sedentarismo entre los pacientes con AR del 30% (182). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la actividad física, como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que requiere la producción de energía y no se limita al ejercicio sino a cualquier actividad del día a día. Las guías internacionales recomiendan además que los adultos entre 18 y 64 años deben de realizar al menos 150 minutos de actividad moderada-intensa durante la semana o al menos 75 minutos de actividad vigorosa en la semana (192). En este sentido en el estudio publicado por Demmelmaier *et al* se observó que de 3.152 pacientes con AR solo un reducido porcentaje (21%) realizaban una actividad física mantenida (de más de 6 meses) (193). En otros estudios se ha reportado que más de un 80% de pacientes son físicamente inactivos, mientras que en el Reino Unido se estima que hasta un 68% de los pacientes no realizan ninguna actividad física de forma habitual (194). En concordancia con lo publicado en otros trabajos, en el estudio PARA (*physical activity in Rheumatoid Arthritis*) de Eurenus *et al* (195) que incluyó pacientes del registro sueco SRQ (*Swedish Rheumatology Quality Registers*), se describió que hasta un 47% de los pacientes con AR no realizaba la actividad física recomendada, especialmente las mujeres mayores de 65 años. Las diferencias que se observan entre los datos relativos a la actividad física en nuestra cohorte y lo publicado en la literatura se debe probablemente a diferencias en el estilo de vida de las diferentes poblaciones, las diferentes definiciones sobre la actividad física que se establecen para cada estudio y probablemente también pudiera estar condicionado por la actividad de la enfermedad en el momento de la inclusión en los estudios.

3.2.2 Análisis comparativo de pacientes con Artritis Reumatoide vs controles

Al analizar de forma comparativa la actividad física entre pacientes y controles sanos, observamos que la actividad física en el tiempo libre realizada de forma regular-frecuente fue significativamente inferior entre los pacientes con AR en comparación con los

controles (8,7% vs 33,4%; $P\text{-value}=1,47E-44$). Estos resultados son similares a lo observado en otros estudios como el publicado por Ekdahl *et al* en el que describen un porcentaje de pacientes con AR que realiza actividad física de 17,9% comparado con el 28,57% de los controles (196). En relación con la actividad física en la población española, es interesante resaltar que según la *Encuesta Europea de Salud en España* (ESEE) del 2014 realizada a 22.842 personas, se observó que el 34,4 % de la población de 18 a 74 años no hace ningún tipo de actividad física y se considera sedentaria (197), porcentaje discretamente inferior al 40% de sedentarismo observado entre los pacientes incluidos en nuestro estudio, lo que traduce que aunque esté sujeto a cambios según la tendencia, actualmente la realización de actividad de forma habitual en la población española en general, es reducida.

Hay que destacar que los beneficios de la actividad física en los pacientes con AR ha sido confirmados en diversos estudios, en los que se ha observado que la realización de ejercicio es eficaz para revertir la caquexia reumatoide, mejorar la función y reducir el riesgo cardiovascular (194, 198). En base a nuestros resultados y lo publicado en la literatura, la actividad física en los pacientes con AR es reducida, esto puede estar condicionado por varios factores entre los que destacan la actividad de la enfermedad, que exista una menor concienciación entre los facultativos para promover la actividad física entre sus pacientes o por factores socioculturales inherentes a cada población.

3.3 Nivel de estudios

3.3.1 Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Reumatoide

En el presente proyecto de tesis doctoral hemos observado que la mayoría de los pacientes tenían estudios primarios (55,7%) y solo un 11,7% de ellos tenían estudios superiores. Estos resultados son similares a lo publicado en el estudio SERAP (*Evaluación de un Modelo de Gestión de la Artritis*) cuyo objetivo era analizarla incidencia de la AR en España y en el que se observó que únicamente un 10% de los pacientes incluidos tenían estudios superiores (178). Asimismo en el estudio EPISER sobre enfermedades reumáticas en la población española el porcentaje de pacientes con estudios superiores fue del

25,6%, observándose que la mayor proporción de pacientes tenían estudios primarios o no tenían estudios en el 56,1% de los casos (68). Al comparar nuestros resultados con lo publicado en otros estudios internacionales observamos que el porcentaje es inferior a lo descrito en los registros NDB (*National Data Bank*), EIRA y CORRONA en los que describen un 21%, 25% y 53% respectivamente de pacientes con estudios superiores (180-182). Hay que destacar que la mayoría de los pacientes con AR incluidos en el presente proyecto eran amas de casa lo que ha podido condicionar estos resultados. Asimismo, la comparación del nivel educativo entre los diferentes registros es compleja dadas las diferencias en la clasificación del grado o tipo de estudios que se analizan (i.e. básico/medio/superior vs años con estudios vs grado universitario).

En este sentido, los datos publicados que analizan la asociación entre un menor nivel educativo y el riesgo de AR son contradictorios. El grupo de Pedersen *et al* observó una relación inversa entre el nivel educativo y el riesgo de desarrollar AR (199). En la cohorte EIRA también se describió un incremento del riesgo de desarrollar AR entre los pacientes con un bajo nivel educativo (142), sin embargo un estudio que evaluaba el nivel educativo de los pacientes incluidos en la cohorte NOAR no encontró ninguna asociación (200). En relación al grado de formación de los pacientes es interesante destacar que se ha descrito la asociación entre un menor nivel educativo y peores desenlaces de medidas en pacientes con AR, como mayor percepción de dolor y menor calidad de vida (180).

3.3.2 Análisis comparativo de pacientes con Artritis Reumatoide vs controles

Al realizar el análisis comparativo con el grupo control se observó que únicamente un 11,7% de los pacientes con AR tenían estudios superiores, comparado con el 28,5% de los controles, la diferencia fue estadísticamente significativa en ambos análisis. También se observaron diferencias en los porcentajes de pacientes sin estudios entre ambos grupos (10% entre los pacientes con AR vs 0.9% en los sujetos control). Los datos observados en el grupo control del presente proyecto se asemejan a los datos observados por el INE (Instituto Nacional de Estadística), en el que se describe que el porcentaje de población española con estudios superiores - según datos del 2017 - es del 28,8% con diferencias

entre Comunidades Autónomas, mostrando una elevada correlación con los niveles de renta y las tasas de desempleo (201). El mayor nivel educativo observado en los controles puede ser debido a que las personas con mayor formación participan más activamente en estudios de investigación, respondiendo encuestas y como donante de sangre.

3.4 Ocupación y medio de transporte

3.4.1 Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Reumatoide

La mayoría de los pacientes con AR incluidos en nuestro estudio eran amas de casa (43,2%), seguido de un 22,5% de pensionistas y trabajadores por cuenta ajena (16,7%). Los porcentajes con valores inferiores correspondieron a las categorías de opositores y estudiantes. El número total de pacientes en situación de empleo (trabajadores autónomos, trabajadores por cuenta ajena, empresarios y funcionarios) fue de N=593, lo que corresponde a un 28,2%. Observamos que estos resultados son comparables a lo publicado en el registro EPISER, cohorte española de pacientes con enfermedades reumáticas en el que se observó que la mayoría de los pacientes con AR eran amas de casa o personas retiradas (177). Estos resultados son también comparables a lo descrito en otros registros internacionales como el estudio CORRONA, en el que se objetiva un 29,4% de la población era pensionista (182). En el estudio publicado por Andersson *et al* que incluye población danesa, el porcentaje de pacientes desocupados (amas de casa, estudiantes, pensionistas) fue notablemente inferior (2,1%)(202).

Se ha descrito que dos tercios de los pacientes que desarrollan la enfermedad están en edad laboralmente activa y a largo plazo, la baja laboral, el desempleo y la jubilación anticipada en la etapa pre-biológica han sido frecuentes entre estos pacientes. En los últimos años el uso de las terapias biológicas para el control de la enfermedad ha cambiado radicalmente el pronóstico de la enfermedad, lo que ha condicionado un descenso del número de bajas laborales y la normalización en el acceso al mercado laboral en relación a la población sana. Sin embargo, el riesgo de incapacidad laboral sigue siendo de dos a cuatro veces superior a la población general. En algunos estudios se han descrito porcentajes de discapacidad laboral en los pacientes con AR precoz (de menos de 3 años

de duración de la enfermedad) del 40 % y del 60% en pacientes con AR de larga evolución (203). La prevalencia de ausentismo laboral en pacientes con AR varía según las series publicadas y oscila entre el 53-82% después de un año de seguimiento (204, 205).

La mayoría de nuestros pacientes utilizaban el transporte público como medio de transporte habitual (39,4%). Hasta la fecha no existen estudios que evalúen este aspecto en los pacientes con AR por lo que no disponemos de datos para comparar con nuestra población. La mayor utilización del transporte público en nuestra cohorte puede estar también en relación a la edad media de los pacientes y probablemente esté condicionado por el grado de discapacidad y actividad de la enfermedad que les impida desplazarse en vehículos propios.

3.4.2 Análisis comparativo de pacientes con Artritis Reumatoide vs controles

Entre los controles, observamos que el medio de transporte habitual era como conductor de un vehículo propio en un 52.4% de los casos lo que se aproxima a lo descrito en la población española, siendo el automóvil el medio de transporte más empleado en un 61% de los casos, resultados de una encuesta realizada a nivel nacional con el objetivo de analizar los hábitos de movilidad en España publicado en el año 2016 (206). En relación a la ocupación, la mayoría de los sujetos incluidos en el grupo control eran trabajadores por cuenta ajena (44,2%), siendo nulo el número de estudiantes, pensionistas y personas con invalidez, perfil muy diferente a los pacientes con AR incluidos, en los que el porcentaje de estudiantes, pensionistas y personas con invalidez fue del 0,4%, 1,5% y 22,5% respectivamente.

3.5 Fertilidad

3.5.1 Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Reumatoide

En relación al análisis de la fertilidad entre las pacientes con AR de nuestra cohorte, observamos que hasta un 82,2% de las pacientes tenían al menos un hijo. El valor de la

media de hijos fue de $2,2 \pm 1,1$. Estos datos son similares a los publicados en el registro EIRA, en el que describía un porcentaje de mujeres con AR que habían sido madres de un 81,6%, con un valor de la media del número de hijos de 2,2 (207). Asimismo en el estudio NOAR de Reino Unido se observó que un 83,6% de los pacientes con AR tenían al menos un hijo y un valor medio del número de hijos mayor o igual a 2 (94). En la misma línea está lo publicado por Clowse *et al* tras analizar la cohorte del NDB (*National Data Base*) de EEUU en el que se incluyeron 578 pacientes con AR. En esta cohorte se observó que un 25% de las pacientes era nulípara y el número medio de hijos fue de $2,5 \pm 1,4$ (161), similar a lo descrito en el estudio del Registro Nacional de Noruega en el que se observó que un 28,7 % de las pacientes con AR eran nulíparas aunque el número medio de hijos fue inferior (1,48) (63).

Nuestros resultados coinciden con estos estudios, las pacientes con AR en su mayoría y según lo también publicado en un destacado número de registros tienen al menos un hijo, aunque el tiempo hasta conseguir embarazo (*time to pregnancy*, TTP) es mayor de lo esperado (63, 153). Según los datos publicados, se ha descrito que la fertilidad en las pacientes con AR puede estar alterada con más de un 40% de los casos en los que necesitan más de un año para concebir (208).

3.5.2 Análisis comparativo de pacientes con Artritis Reumatoide vs controles

Al realizar el análisis comparativo entre los pacientes con artritis reumatoide y los controles observamos que el porcentaje de mujeres con hijos entre las pacientes con AR fue discretamente inferior al del grupo control y la diferencia fue estadísticamente significativa (82,8% vs 83,1% $p=8,64E-06$). Sin embargo, el número medio de hijos en los pacientes con AR fue superior al grupo control ($2,29 \pm 1,15$ vs $2,01 \pm 0,81$) aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística en el análisis multivariante. En este sentido, es interesante resaltar que en España según los datos publicados en el 2017 por el INE (Instituto Nacional de Estadística) el número medio de hijos por mujer es de 1,3 con una media de edad de 31,9, edad progresivamente en aumento en los últimos años (209)

Según los datos del registro danés, se observó que un 25% de las pacientes con AR tardó más de un año en concebir en comparación con el 15,6% de los controles. En este estudio solo se incluyeron a las pacientes que consiguieron embarazo y no a aquellas en las que no pudieron concebir, por lo que existe un sesgo de selección que limita la interpretación de los resultados (161). En el estudio holandés PARA de una cohorte prospectiva de pacientes, con el objetivo de evaluar la relación entre la AR y el embarazo, observaron que un 42% de los casos no conseguían embarazo durante el primer año, resultados que contrastan con la prevalencia de subfertilidad – definida como TTP de 412 meses – del 9% en la población general con variaciones según el área geográfica (210). En un estudio prospectivo publicado por Brouwer *et al*, observaron que el TTP aumentado en las pacientes con AR estaba asociado a una mayor edad de las pacientes, una mayor actividad de la enfermedad, al uso de AINES y de altas dosis de glucocorticoesteroides (211) .

3.6 Café y té

3.6.1 Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Reumatoide

En el presente proyecto se observó que el valor medio del consumo de café y/o té fue de 1,49 tazas al día. En la mayoría de los registros publicados no se registra ninguna información acerca del consumo de café y/o té entre los pacientes con AR. La escasa información disponible es a través de estudios que tienen por objetivo analizar el impacto del consumo de café y/o té y el riesgo de desarrollar la enfermedad e influir en su evolución o en la eficacia del tratamiento

La frecuencia en el consumo de café en pacientes con AR varía entre las principales series publicadas y oscila entre rangos de 0-5 , 1-3, 2-3 tazas al día (92), (105), (106). Estas diferencias probablemente están influenciadas por diferentes estilos de vida en las poblaciones estudiadas.

3.6.2 Análisis comparativo de pacientes con Artritis Reumatoide vs controles

En comparación con los controles, observamos que los pacientes con AR consumieron una media de tazas de café al día inferior ($1,4 \pm 1,2$ vs $1,9 \pm 1,2$) con diferencias estadísticamente

significativas. Según un último informe sobre los “hábitos de consumo de café” en España realizado por la Federación española de café, el 63% de los españoles mayores de 15 años confirma tomar al menos una taza de café diario con un promedio de 3,6 tazas de café al día (212), datos que contrastan con nuestros resultados y que puedan estar relacionados con la media de la edad de nuestra cohorte de casos y controles.

Es interesante resaltar que en varios estudios, el consumo de café se ha asociado con un aumento en el riesgo de desarrollar AR (104, 105). Entre ellos podemos mencionar los realizados por Pedersen *et al* donde se objetivó que un consumo alto de café al día (más de 4 tazas al día) se asoció con un mayor riesgo de desarrollar AR ACPA positivo (92, 213), Recientemente, en un metaanálisis publicado por Lee *et al*, también se observó una asociación positiva entre el consumo de café y el riesgo de AR ACPA seropositivos (101), aunque en otros trabajos se ha descrito una correlación inversa (214, 215). En la tabla 50 se presentan los principales estudios y los resultados más destacados. Podemos observar que hasta la fecha no existe una información robusta que permita establecer de forma clara la relación existente entre el consumo de café y el riesgo de desarrollar una AR.

Tabla 50. Estudios que evalúan el consumo de café en pacientes con Artritis Reumatoide

Referencia	Diseño del estudio	Número de casos	Hallazgos
Pedersen <i>et al</i> (92)	Casos-controles	515 casos 769 controles	El consumo de café se asoció con AR ACPA+ OR=2.18, 95% IC 1.07-4.42.
Heliovaara <i>et al</i> (104)	Cohorte	126	El consumo de más de 4 tazas de café se asoció a un aumento en el riesgo de desarrollar AR FR + RR=2.2, 95 % IC 1.13-4.27
Pedersen <i>et al</i> (214)	Cohorte	69	El consumo de café no se asoció con AR
Mikuls <i>et al</i> (105)	Cohorte	2487	El consumo de más de 4 tazas de café descafeinado se asoció a un aumento en el consumo de aumento en el riesgo de desarrollar AR, RR= 2.58, 95% IC 1.63-4.06.
Nesher <i>et al</i> (216)	Observacional	39	El consumo de café disminuyó la eficacia del metotrexato
Ho lee <i>et al</i> (101)	Metaanálisis	1.279 casos 133.633 controles	El consumo total de café se asoció con un riesgo en desarrollar AR RR = 2.426, 95 % IC = 1.060–5.554, p = 0.036.
Benito-García <i>et al</i> (217)	Cohorte	264	El consumo de cafeína no afectó la eficacia de metotrexato en el tratamiento de la AR evaluada por el índice DAS-28

3.7 Hábito tabáquico

3.7.1 Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Reumatoide

Entre nuestros pacientes observamos que únicamente un 16,7% de los casos eran fumadores activos en el momento de la inclusión en el estudio, con un valor medio del consumo de cigarrillos de 1,24 cigarrillos al día. Un 29,44% de los pacientes eran fumadores en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Los datos analizados en otras cohortes describen porcentajes de pacientes con AR fumadores activos que oscilan entre el 20% y el 28 % de casos. Los valores más altos se observan en los países escandinavos, especialmente en Dinamarca en el que el porcentaje fumadores activos es del 31% en las mujeres y del 43% en los hombres (183). Nuestros datos son similares a lo objetivado en el Registro Nacional Español de BIOBADASER (Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas) o en el estudio CORRONA, en los que se observaron porcentajes de fumadores activos del 21,5% y del 15% respectivamente(167). La cifra de ex-fumadores entre los pacientes con AR de nuestra cohorte (29,4%) también reducida en comparación con otros registros europeos. Por ejemplo, el menor porcentaje de exfumadores se observa en la población sueca (180) y el mayor porcentaje se observa entre los pacientes del Reino Unido y Dinamarca (registros Norfolk, DANBIO) con un 60 % de exfumadores (167, 184).

Estas diferencias en la frecuencia de pacientes fumadores activos y exfumadores, reflejan en cierta medida las tendencias locales en relación a este hábito, si bien hay que mencionar que estas tendencias varían en el tiempo, por lo que sólo con un análisis más detallado de este dato se podrían extraer otras conclusiones. Aunque existan diferencias en el consumo de tabaco entre las diferentes poblaciones de pacientes con AR estudiadas, se ha demostrado que existe una asociación robusta entre el hábito tabáquico y el riesgo de desarrollar la enfermedad (109, 113, 116, 213).

3.7.2 Análisis comparativo de pacientes con Artritis Reumatoide vs controles

En el análisis comparativo no se observaron diferencias entre el porcentaje de pacientes fumadores activos entre pacientes con AR y controles. En este sentido nuestros resultados son comparables a los de la cohorte NORFOLK donde tampoco se observó ninguna diferencia entre el porcentaje de pacientes fumadores con AR en relación a los controles 23% vs 22% respectivamente (89). En nuestra cohorte observamos que el valor medio del consumo de cigarrillos al día en los pacientes con AR fue inferior a los controles sanos, sin embargo tras ajustar estos resultados por edad y género se perdió la significación estadística confirmando la influencia de estos factores en la asociación. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la edad de inicio del hábito tabáquico entre los casos y los controles.

3.8 Hábito enólico

3.8.1 Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Reumatoide

La información sobre el consumo de alcohol en los pacientes con AR es limitada. La escasa información sobre el consumo de alcohol en los pacientes con AR procede de series de casos o estudios que analizan en global los hábitos tóxicos y en los que se utilizan diferentes tipos de clasificación ya sea como gramos de alcohol por día, número de bebidas por semana, número de bebidas al día o como respuestas categóricas: nunca, siempre o regular entre otras lo que dificulta el análisis descriptivo y comparativos entre cohortes.

En relación al hábito enólico, en el presente proyecto se observó que el porcentaje de pacientes que consumía vino de forma diaria fue del 16 % con un valor medio del consumo de 1,5 copas al día. Se analizó además de forma independiente, el consumo de cerveza y destilados (tanto de forma diaria como durante el fin de semana) aunque el porcentaje de consumo (diario: cerveza 5,5%, destilados 1,1%; fin de semana: cerveza 13,7%; destilados 5,5%) fue muy inferior. Estos resultados contrastan con lo publicado en por Di Giuseppe *et al*, basado en el Registro Nacional Sueco de pacientes con

enfermedades reumáticas, en el que se observó un mayor consumo habitual de cerveza sobre el consumo de vino (cerveza 8,2% vs vino 7,2%), si bien solo se incluyeron en el análisis mujeres con AR (218). En nuestra cohorte observamos que un 40% de los pacientes con AR consumía algún tipo de bebida alcohólica (i.e. vino, cerveza, destilados) de forma diaria y/o de forma ocasional. En el registro NORFOLK, que incluyó pacientes con diagnóstico de poliartritis inflamatoria, se observó que entre el 85 y el 95% de los casos había consumido algún tipo de bebida alcohólica en algún momento de la vida con un promedio de 2,5 unidades por semana en mujeres y 7,5 unidades en hombres (94). Estas cifras son similares a las reportadas en la cohorte EIRA con porcentajes de consumo (pasado o actual) del 89,6% (180).

Es interesante resaltar que el consumo de alcohol se ha asociado con un menor riesgo de desarrollar AR en algunos estudios, por ejemplo el realizado en pacientes de la cohorte EIRA (131). En un reciente metaanálisis también se describió una relación inversa entre el consumo de alcohol y la AR ACPA positivo (135).

3.8.2 Análisis comparativo de pacientes con Artritis Reumatoide vs controles

En el análisis comparativo observamos un menor consumo de alcohol en todas sus categorías en los pacientes con AR en relación a los controles sanos de forma estadísticamente significativa. Estos resultados son similares a los descritos en otro estudio que incluyen pacientes con AR de la cohorte de EIRA y CACORA (131), en los que se observó un menor consumo de alcohol en los pacientes con AR en relación a población sana de forma estadísticamente significativa. Incluso en el estudio del grupo de Maxwell *et al* se observó que estas diferencias se mantenían al analizar de forma diferencial pacientes con AR seropositivas (presencia de FR y/o ACPA) o seronegativas (40).

Entre la población española, el consumo diario de bebidas alcohólicas en general en el grupo de edad de 55-64 años es de 8,7% en las mujeres y de 29,7% en los hombres según los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística del 2015. El consumo de alcohol ya sea en los últimos 12 meses o 30 días es del 66,6% y del 46,8% respectivamente

(219), lo que confirma que estas variables están fuertemente influenciadas por el género y la edad de la población a estudio.

4 Artritis Psoriásica

En relación a la artritis psoriásica hemos contrastado las principales características de nuestra serie con las descritas en los registros de referencia de diversos países. En la Tabla 51 se presentan las principales variables de los mismos. A diferencia de lo objetivado para la AR, existe un menor número de registros que incluyan a pacientes con este diagnóstico

Tabla 51. Comparación de registros internacionales de pacientes con Artritis Psoriásica

Variables	Proyecto de tesis	REGISPONDER España (179)	BSRRR (220)	DANBIO (221, 222)	SwePsa (223)	GISEA (171, 224)	CORRONA (225-227)
Inicio del registro	2006	2004	2002	2005	2002	2008	2001
No. de pacientes	1200	290	596	1,388	363	833	1,567
Mujer (%)	42	43	52	52	58	45	52
Edad (media*)	52,91±13	52,2±13	45,7±11	47 (37-56)	47,3±15	49	53,8±13,3
IMC (kg/m²)/rango	30	NA	29,5± 7,1	27 (23-30)	NA	26,96	31,6±7,2
Estudios Superiores (%)	15,2	NA	NA	NA	NA	NA	60,3
Fumador (%)	23,4	NA	21,4	33	63H/43M	NA	14,6
Exfumador (%)	33	NA	NA	26	NA	NA	29,3

*media ±DA estándar/rango, H hombres/M mujeres

4.1 Género, edad, IMC

4.1.1 Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Psoriásica

En relación al género de los pacientes con Artritis Psoriásica incluidos en el presente proyecto, observamos un predominio del género masculino (52,8%) con respecto al

género femenino (47,2%). El porcentaje de mujeres de nuestra cohorte es discretamente inferior a lo descrito en algunos registros internacionales consultados como los registros BSRRR; DANBIO; SwePsa, GISEA y CORRONA en los que se describe un porcentaje de mujeres superior al 50% (171, 220, 221, 223, 225). Nuestros datos coinciden con los descritos en el registro español de REGISPONSER (registro nacional español de Espondiloatropatías) en el que se incluyeron 2.367 pacientes con Espondiloartropatías de los que N=405 (17,5%) eran pacientes con Artritis Psoriásica. En este subgrupo de pacientes N=177 (43,7%) eran mujeres (179). La artritis psoriásica puede afectar a ambos géneros con un ligero predominio en varones en las formas axiales y de mujeres en las formas periféricas con ratios hombre-mujer que oscilan entre 0,7:1 a 2,1:1 respectivamente (228).

La media de edad de los pacientes con Aps en nuestra cohorte fue de $52,9 \pm 13,2$ años, muy similar a lo descrito en registros internacionales y nacionales de pacientes con Aps en donde se describe un rango de edad entre los 43 y los 54 años tal y como se puede observar en la Tabla 51. La Aps puede presentarse a cualquier edad aunque se establecen dos picos de incidencia máxima entre los 15-20 años y los 55-60 años.

Tal y como se puede observar en en la Tabla 51, el valor de la media del IMC de los pacientes con Aps fue de 30 kg/m^2 , lo cual corresponde a una medida de obesidad. En este sentido, nuestros resultados son similares con lo observado en otros registros europeos como el DANBIO y CORRONA en los que se observaron valores medios del IMC correspondientes a sobrepeso (27 kg/m^2) y obesidad ($31,2 \text{ kg/m}^2$) respectivamente (222, 225). Al comparar nuestros resultados con los registros norteamericanos, la tendencia es similar a lo descrito en AR y se observa que hasta un 70% de los pacientes incluidos presentaban sobrepeso (36,2%) u obesidad (35,4%) (229, 230). Los valores medios del IMC son superiores a los descritos en pacientes con Aps de población europea lo que refleja cambios en el estilo de vida y aspectos socioculturales diferenciales en ambos grupos de pacientes. En este sentido es interesante comentar que en varios estudios se ha identificado la obesidad como factor de riesgo de artritis psoriásica (96, 98), así como su asociación a peores medidas de desenlace de la enfermedad como una menor

probabilidad de alcanzar una mínima actividad de la enfermedad (230), una menor respuesta clínica a fármacos biológicos o incluso a una mayor hepatotoxicidad por metotrexato (231).

4.1.2 Análisis comparativo de pacientes con Artritis Psoriásica vs controles

En el análisis de casos y controles observamos que la edad de los pacientes con Aps incluidos en nuestro estudio fue superior en relación a los controles de forma estadísticamente significativa ($52,91 \pm 13$ vs $49,6 \pm 7$). En relación al género, observamos un predominio del género masculino en ambos grupos. Al analizar de forma comparativa el IMC en casos y controles observamos que el valor medio fue superior entre los pacientes con Aps $30,0$ vs $26,7$, aunque se perdió la significación al introducir el género y la edad como covariables. La prevalencia de sobrepeso y obesidad en personas con psoriasis y artritis psoriásica es mayor que en la población general (95) y se han publicado diversos estudios en los que se describe una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes en relación a los sujetos sanos (232). Asimismo se describe que determinados factores como la obesidad, la resistencia a la insulina, la psoriasis y la Aps pueden compartir una predisposición común relacionada con una inflamación crónica de bajo grado (233). Por tanto, el sobrepeso es habitual en los pacientes con Aps en relación a población sana según lo descrito en la literatura y en consonancia con nuestros resultados.

4.2 Actividad física

4.2.1 Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Psoriásica

En relación a la actividad física en nuestra cohorte observamos que la mayoría de los pacientes en su trabajo permanecía sentado la mayor parte del tiempo (37,13%) y 54,7% de los casos realizaba alguna actividad física en el tiempo libre. Hasta un 29% consideraba ser sedentario y únicamente un 10% realizaba alguna actividad física de forma regular en su tiempo libre. Está descrito una baja adherencia a la actividad física en pacientes con artritis inflamatoria y varios son los factores que pueden influir en este aspecto, desde

factores personales (i.e. coexistencia de psoriasis, sobrepeso), físicos (i.e. dolor, fatiga) o psíquicos (i.e. menor motivación, depresión). Además del tratamiento farmacológico, la realización de ejercicio físico se considera beneficiosa en los pacientes con artritis inflamatorias. Sin embargo, todavía no existe un consenso sobre cuál puede ser el mejor tipo de ejercicio, la intensidad y la duración así como el impacto en la capacidad funcional de los pacientes. Se ha observado que muchos de los pacientes con Aps tienen baja autoestima condicionado por una afectación cutánea destacada, esto les condiciona la capacidad de realizar actividades diarias y limita su calidad de vida. A pesar de que existen muy pocos estudios que analicen la actividad física en los pacientes con Aps y no disponemos de datos publicados en registro para comparar nuestros resultados, se considera que la realización de ejercicio puede ser eficaz y mejorar la capacidad funcional de estos pacientes, además de reducir el riesgo cardiovascular y el sobrepeso. Recientemente se ha publicado un artículo que incluye a 41 pacientes con Aps en el que los autores observan que la realización de ejercicio físico mejora la capacidad funcional, la actividad de la enfermedad y la calidad de vida de estos pacientes (234).

4.2.2 Análisis comparativo de pacientes con Artritis Psoriásica vs controles

En el análisis de casos y controles se observó que los pacientes con Aps realizaban una menor actividad física en su tiempo libre, sin embargo en relación con la actividad física realizada en el trabajo, de forma estadísticamente significativa los pacientes con Aps realizaban una mayor actividad que los controles. La interpretación de estos resultados resulta compleja. Una posible explicación podría ser que los pacientes con Aps tuvieran un menor nivel socioeconómico y realizaran actividades que implicaran una mayor carga física y labores más pesadas y no un trabajo de oficina. La publicación de estudios que la actividad física en pacientes con Aps en relación a población sana es también limitada. En una revisión sistemática que analiza la actividad física en pacientes con espondiloartropatías que incluyó pacientes con Aps, se observó que la actividad física en estos pacientes es igual o discretamente inferior comparado con los controles sanos (235). Unos resultados similares se han observado en estudios de pacientes con psoriasis

comparado con controles sanos (236) en los que además se ha descrito que una mayor actividad física se asocia a un menor riesgo de desarrollar psoriasis (237).

4.3 Nivel de estudios

4.3.1 Analisis descriptivo de pacientes con Artritis Psoriásica

Nuestros resultados indican que la mayoría de los pacientes con Aps tenían únicamente estudios primarios (49,37%) y solamente un 15,25% tenía estudios superiores. Existe un estudio realizado en población española (EMAR II, Variabilidad en el manejo de la AR y las Espondiloartropatías en España), en el que se incluyeron N=253 (22,2%) de pacientes con Aps, con un 68% de varones, con un valor de la media de edad de 49,2 (39,7-60,5). En este estudio se describe que la tasa de pacientes con estudios superiores y espondiloartropatías (sin diferenciar a los pacientes con Aps) fue únicamente del 7,4%. En este estudio la mayoría de los pacientes (11%) tenía estudios primarios aunque la interpretación de estos resultados queda limitada por la ausencia de información sobre el nivel educativo en un 72,5% de los pacientes encuestados (238). En el estudio REGISPONSER, en el que se incluyeron 2.367 pacientes con Espondiloartropatías (N=405, 17,5%), el 68% (N=1.622) eran varones con una media de edad de 47,6±13,3 años, se observó que el porcentaje de pacientes con estudios superiores era del 17,2% (N=207) y el porcentaje de pacientes con estudios primarios era del 43,2%, resultados en consonancia a lo observado en el presente proyecto. (179). Al comparar nuestros resultados con los resultados publicados en otros estudios no desarrollados en el ámbito nacional, observamos que el porcentaje de pacientes con Aps es inferior a lo descrito en otros registros como el CORRONA, donde el porcentaje se sitúa en un 60% (227). En un estudio multicéntrico publicado por Gudu *et al*, se observó que la tasa de pacientes con Aps que habían terminado el bachillerato era de 64%. En este estudio no se aportó información sobre estudios superiores (239).

4.3.2 Análisis comparativo de pacientes con Artritis Psoriásica vs controles

Al realizar el análisis comparativo con los controles sanos, se observó que entre los pacientes con Aps existía un menor porcentaje de pacientes con estudios superiores. (15,25% vs 28,5%). En un estudio realizado por Salaffi *et al* se describió un porcentaje de pacientes con Aps y estudios superiores del 12,8%, en comparación al 14,7% entre los controles sanos sin que se objetivara una diferencia estadísticamente significativa (240). Tal y como se ha comentado en el apartado de AR, nuestros sujetos control presentan un mayor nivel educativo que el descrito para la población española, según los datos las facilitados por el INE, probablemente porque los individuos con mayor nivel educativo tienen una mayor tendencia a participar en estudios de investigación.

4.4 Ocupación y medio de transporte

4.4.1 Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Psoriásica

La mayoría de los pacientes incluidos en la cohorte de Aps eran trabajadores por cuenta ajena (29%) y en segundo lugar, amas de casa en un 23,4% de los casos. La tercera categoría correspondió a los pensionistas (16,7%). En los dos estudios de referencia realizados en el ámbito nacional que analizan el nivel educativo de pacientes con espondiloartropatías, REGISPONSER y EMARII, el análisis de la actividad laboral se estratificó de forma diferente (i.e. técnicos/profesionales/intelectuales, operadores/montadores, trabajadores no cualificados en el estudio EMARII; técnicos, empleados, obrero no especializado/especializado en el estudio REGISPONSER) por lo que no podemos realizar una la comparación directa entre todos los resultados.

En el registro BSRBR (*British Society for Rheumatology Biologics Registers*) de Reino Unido, se describe un porcentaje de pacientes que eran amas de casa inferior (1,5%), así como también de pensionistas (5,5%). La mayoría de los pacientes de este registro tenían un trabajo a tiempo completo de forma activa en un 44,5% de los casos (241). Si consideramos todos los pacientes laboralmente activos de nuestra cohorte (autónomos, trabajadores por cuenta ajena, empresarios y funcionarios) el porcentaje se aproxima al

descrito en el BSRBR (49,1% vs 44,5%), si bien en nuestra cohorte desconocemos cuántos de los pacientes con Aps tenían un empleo a tiempo completo o parcial. Cabe destacar que el porcentaje descrito de amas de casa y pensionistas observados en el registro británico corresponde a pacientes en tratamiento con biológicos por lo es probable que estos pacientes al tener un tratamiento más efectivo para su enfermedad tengan una vida laboral más activa y una menor discapacidad por su enfermedad. En el estudio PRESTA (*Psoriasis Randomized Etanercept Study in Patients with Psoriatic Arthritis*) que incluía pacientes de origen europeo, se observó que el porcentaje de pacientes con un empleo fue del 61% (242). En otro estudio realizado en Noruega por Michelsen *et al* (243) se describió un porcentaje inferior de pacientes con empleo de tiempo completo del 26,7% y una porcentaje similar de pensionistas (16,7%) comparado con nuestro estudio.

El medio de transporte más utilizado entre los pacientes con Aps fue el coche propio como conductor (40%) y el segundo más utilizado fue el transporte público (19.6%). No existen estudios que evalúen este aspecto en los pacientes con Aps por lo que no disponemos de datos para comparar con nuestra población. La mayor utilización de coche propio como conductor en nuestra cohorte podría estar relacionado con una menor actividad de la enfermedad y también por las características de la población de donde provengan. En las grandes urbes el sistema de transporte público es más efectivo y más utilizado que en ciudades más pequeñas. En cualquier caso, nuestros datos se aproximan a los descritos en las encuestas de movilidad en España en donde la mayoría de los ciudadanos, el 61%, utilizan el coche para su desplazamiento habitual (206).

4.5 Fertilidad

4.5.1 Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Psoriásica

En el presente proyecto se observó que hasta un 81,5% de los pacientes con Aps tenía al menos un hijo, y el valor de la media del número de hijos entre las pacientes fue de 2,09. La mayoría de los estudios que analizan la fertilidad en pacientes con artritis inflamatorias se centran en pacientes con artritis reumatoide. Los datos sobre Aps son muy limitados y fundamentalmente se dirigen a analizar la actividad de la enfermedad durante el

embarazo y el postparto (244). En relación a la fertilidad, solo hemos encontrado referencias en el estudio de Wallenius *et al*, en el que un 30% de las pacientes con artritis inflamatorias crónicas (N= 218), entre las que se incluyó pacientes con Aps sin que se especificara el número, eran nulíparas (63). En este sentido, el número medio de hijos en nuestra cohorte es superior a la descrita en este estudio. Se han descrito problemas de fertilidad en pacientes con enfermedades articulares predominantemente inflamatorias. La sub o infertilidad es una condición que puede estar relacionada entre otros, a mecanismos inmunológicos, la actividad de la enfermedad o al tratamiento de la enfermedad de base. Se ha observado que las mujeres con artritis inflamatoria tienen un tiempo en conseguir embarazo (TPP, *time to pregnancy*) superior a la población sana y también parece que recurren con mayor frecuencia a técnicas de reproducción asistida (63) . Al no disponer de información para contrastar nuestros resultados en pacientes con Aps, hemos realizado una búsqueda para evaluar si existen estudios sobre la fertilidad en pacientes con psoriasis y no se ha descrito que la psoriasis tenga un impacto negativo en la fertilidad. En un estudio realizado en EEUU se observó un menor número de hijos en mujeres con psoriasis asociado a un mayor porcentaje de mujeres incluidas en el estudio con psoriasis genital en las que el dolor, el prurito y el disconfort son frecuentes. La interpretación de nuestros resultados por tanto, están limitados por la escasa evidencia.

4.5.2 Análisis comparativo de pacientes con Artritis Psoriásica vs controles

En el análisis comparativo se observó que el porcentaje de pacientes con Aps que al menos tenían un hijo era inferior comparado al de los controles sanos de forma estadísticamente significativa (81,5 vs 83,1% respectivamente). En cuanto al número medio de hijos, éste fue superior de forma estadísticamente significativa en los pacientes con Aps comparado con los controles (2,09 vs 2,01). Según lo descrito en el estudio de Eder *et al*. no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de embarazos entre pacientes con Aps y los controles con psoriasis (19,1% vs 17,8% $P=0.73$) (42).

4.6 Café y té

4.6.1 Análisis descriptivo de los pacientes con Artritis Psoriásica

En el presente proyecto se observó que el valor de la media del consumo de café y/o té fue de $1,7 \pm 1,3$ tazas al día. En el análisis comparativo de casos y controles se objetivó un consumo inferior entre los pacientes con Aps respecto a los controles $1,7$ vs $1,92$ tazas con una diferencia estadísticamente significativa. La información sobre el consumo de café y/o té en la artritis psoriásica es escasa por lo que no disponemos de datos para comparar con nuestra población. Sin embargo el consumo de café ha sido analizado en pacientes con psoriasis. En el estudio de Li *et al* (107) y en el estudio de Duffy *et al* (245) tampoco se confirmó la asociación entre el consumo de café y el desarrollo de psoriasis. Otros estudios han evaluado el efecto del consumo de café en la eficacia del tratamiento en pacientes con Aps o Ps o incluso el efecto de aplicar cafeína tópica en las lesiones activas de psoriasis sin obtener en ambos casos resultados concluyentes (107, 246, 247).

4.6.2 Análisis comparativo de pacientes con Artritis Psoriásica vs controles

En el análisis comparativo de casos y controles se objetivó un consumo inferior entre los pacientes con Aps respecto a los controles ($1,7 \pm 1,31$ vs $1,92 \pm 1,28$ tazas) con una diferencia estadísticamente significativa, diferencia que se mantuvo al incluir la edad y el género como covariables. El menor consumo de café entre los casos puede ser debido a diferencias entre los hábitos de vida en ambos grupos sin que podamos establecer una justificación definida a estos resultados.

4.7 Hábito tabáquico

4.7.1 Análisis descriptivo de los pacientes con Artritis Psoriásica

Entre los pacientes con Aps observamos que la gran mayoría no eran fumadores en el momento de la inclusión en el estudio (76,5%). Un 33% de los pacientes eran exfumadores. En nuestros resultados, si consideramos las categorías de “fumadores diarios” y “fumadores ocasionales” observamos que el total de pacientes fumadores

activos en nuestra cohorte fue de 23,4%. Recientemente se ha publicado un estudio realizado en el ámbito nacional, cuyo objetivo ha sido analizar si determinados factores de riesgo cardiovascular pueden influir en la respuesta al tratamiento en pacientes con Aps, en esta cohorte de N=227 pacientes se describe un porcentaje de pacientes fumadores del 27,3%, un porcentaje muy similar a lo observado en el presente proyecto (248).

Si comparamos nuestros resultados con otros registros europeos observamos ciertas diferencias. En el registro DANBIO, se describe hasta un 33% de pacientes fumadores y un 26% de exfumadores, siendo ambos porcentajes inferiores a los observados en nuestro estudio (221). En el registro CORRONA, el consumo de tabaco entre los pacientes con Aps fue de 14,6% (226). En el registro SwePsa (*Swedish Early Psoriatic Arthritis Register*) se analizaron las diferencias del consumo de tabaco entre el género masculino y femenino, y observó que el 63% de mujeres y el 46% de los hombres con Aps eran fumadores activos y/o exfumadores (249). En el presente proyecto no se evaluó si existían diferencias entre géneros por lo que no podemos contrastar estos resultados.

Si revisamos los datos procedentes de cohortes no europeas, observamos que en la cohorte norteamericana de NHS II se objetivó que un 22% de los pacientes con Aps eran fumadores activos y un 29,2% eran exfumadores, resultados que se aproximan a los objetivados en nuestro estudio (123) si bien, como se ha explicado previamente para la AR, esta variabilidad en los porcentajes de pacientes fumadores activos entre pacientes con Aps muy probablemente reflejan las tendencias locales.

4.7.2 Análisis comparativo de pacientes con Artritis Psoriasica vs controles

En el análisis comparativo entre casos y controles no observamos diferencias estadísticamente significativas ni en el consumo de tabaco ni en la edad de inicio del hábito tabáquico entre pacientes con Aps y controles sanos. Existen escasos estudios que analicen y comparen el consumo de tabaco entre casos de Aps y controles sanos. En este sentido hay que destacar el estudio publicado por Tey *et al* en el que se estudiaron los factores de riesgo asociados al desarrollo de Aps en 400 pacientes con psoriasis. En este

estudio, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes fumadores que desarrollaron Aps comparado con los controles con psoriasis (23,1 vs 27,1 $P=0.396$) (72).

La asociación entre el hábito tabáquico, el riesgo de enfermedad y peores medidas de desenlace de la enfermedad ha sido evaluado en múltiples estudios (123) (221). Debido al carácter descriptivo y transversal del presente proyecto no se pudo evaluar el riesgo de enfermedad asociado al consumo de tabaco en estos pacientes.

4.8 Hábito enólico

4.8.1 Análisis descriptivo de pacientes con Artritis Psoriásica

En relación al hábito enólico, se objetivó que el porcentaje total de pacientes que consumían alcohol (vino o cerveza) diariamente fue del 32,7%. Según lo observado en el registro CORRONA el consumo de alcohol fue de un 58,6% entre los pacientes con Aps (226). No disponemos de datos sobre el consumo de alcohol en otros registros de pacientes con Aps. La mayoría de los estudios que evalúan el consumo de alcohol en este grupo de pacientes tienen como objetivo analizar la asociación del hábito enólico con el riesgo de desarrollar la enfermedad. En este sentido, en el estudio de Wu *et al* que estudió la incidencia de Aps en la cohorte NHS II se observó que una ingesta de alcohol de más de 30 g/día se asoció con un aumento en el riesgo de desarrollar Aps. Independientemente de estos resultados se ha sugerido que el alcohol tiene un impacto negativo en los pacientes con Aps ya que podría favorecer una mayor esteatosis hepática, interferir con el metabolismo del metotrexate y empeorar el síndrome metabólico(70).

4.8.2 Análisis comparativo de pacientes con Artritis Psoriásica vs controles

En el análisis comparativo de casos y controles observamos que el consumo de alcohol (tanto cerveza como vino) de forma habitual fue inferior entre los pacientes con Aps en comparación con los controles sanos. En otros estudios como el de Tey *et al*, en el que se estudiaron los factores de riesgo para el desarrollo de Aps en pacientes con psoriasis, no se encontraron diferencias significativas entre el consumo de alcohol entre

los pacientes con Ps que desarrollaron o no artritis que desarrollaron artritis (11,9 vs 13,2 $P=0.730$) (72).

En un estudio publicado recientemente, de carácter retrospectivo, que tenía por objetivo comparar la frecuencia e incidencia de comorbilidades en pacientes con Aps de inicio y controles sanos emparejados por edad y género, se observó que de los $N=14.898$ pacientes con Aps, solo un 5,6% ($N=839$) consumía alcohol de forma habitual. En el grupo control ($N=35.037$) el porcentaje de sujetos que consumía alcohol fue del 3,9% ($N=1.370$), objetivándose una diferencia estadísticamente significativa (250).

5 Artritis Reumatoide vs Artritis Psoriásica

En el presente proyecto además de realizar un análisis descriptivo de cada una de las patologías a estudio y un análisis comparativo con los sujetos control, hemos realizado un análisis comparativo entre los dos tipos de artritis inflamatorias más frecuentes para evaluar, si además de las diferencias clínicas y etiopatogénicas entre ambas, existen diferencias significativas en las principales características epidemiológicas. Hay que destacar que hasta el momento existen pocas publicaciones que analicen y comparen de forma global aspectos epidemiológicos entre ambas patologías.

En nuestro estudio hemos objetivado algunas diferencias significativas al comparar las principales características epidemiológicas entre los dos tipos de artritis. Así se ha observado que al comparar el grupo de pacientes con AR con el grupo de pacientes con Aps, este último se caracterizaba por un mayor porcentaje de varones, una valor medio de la edad inferior, un valor de la media del IMC superior, la realización de mayor actividad física y un mayor consumo de tabaco con una edad de inicio del hábito tabáquico inferior. A continuación discutiremos cada una de las características epidemiológicas a estudio entre ambos grupos.

5.1 Género, edad, IMC

En relación al género se observó un predominio del género femenino entre los pacientes con AR en comparación con los pacientes con Aps (77,2% vs 47,2% respectivamente). Nuestros resultados coinciden con lo descrito en el registro norteamericano CORRONA, en el que se comparó a un grupo de pacientes con AR con un grupo de pacientes con Aps. De forma similar a nuestros resultados se objetivó un mayor porcentaje de mujeres en el grupo de pacientes con AR, representando el 75,3% de los pacientes en este grupo frente al 51,6% de los pacientes en el grupo con Aps (226). En otro estudio de características similares en el que se comparaban pacientes con AR y Aps procedentes del registro sueco EIRA, también se confirmó este predominio femenino, observándose un 70% de pacientes con AR frente al 58% de pacientes con Aps (251). En el registro DANBIO se comparó a tres grupos de pacientes con AR, Aps y EA, y de forma similar a lo descrito en la literatura, se objetivó un mayor porcentaje de mujeres en el grupo de pacientes con AR (252).

Al comparar la edad entre ambas cohortes observamos que los pacientes con AR tenían un valor de la media de edad superior a los pacientes con Aps (60,65 vs 52,91) con diferencias estadísticamente significativas. Nuestros resultados son similares a lo descrito en el registro CORRONA, donde la edad media de los pacientes con AR fue de 61,6 años en comparación con la media de edad de 55,7 años en los pacientes con Aps (253). Asimismo, en los estudios EPISER y REGISPONSER en los que se analizaron las diferentes características epidemiológicas de dos grandes cohortes de pacientes con AR y Aps, también se observó que la media de edad de los pacientes con AR era superior a los pacientes con Aps de forma estadísticamente significativa (178, 179).

En el presente proyecto se observó que los pacientes con Aps tenían un mayor índice de masa corporal comparado con los pacientes con AR (30,07 kg/m² vs 26,21 kg/m²). Estos resultados coinciden con lo publicado en la literatura. En el registro CORRONA, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el IMC de los pacientes con Aps (31,2 kg/m²) y los pacientes con AR (29,1 kg/m²) (253). El grupo de Dubreui *et al*, analizó una cohorte del Reino Unido en la que el valor medio del IMC entre los pacientes con AR fue inferior al valor medio del IMC en los pacientes con Aps (26,8 kg/m² vs 27,6

kg/m²) (254). En relación al IMC en el estudio previamente mencionado de la cohorte CORRONA realizado por Labitigan *et al*, en el que comparaban pacientes con AR y Aps, se observó que los pacientes con Aps presentaban con mayor frecuencia un síndrome metabólico y un mayor IMC incluso después de corregir por edad, género y raza. Como hemos comentado en los apartados previos, cabe destacar que la mayoría de los valores descritos para ambas patologías, se encuentran dentro de las categorías de sobrepeso para la AR y de obesidad para la Aps (253).

5.2 Actividad Física

Al analizar la actividad física que realizaban los pacientes, observamos que los pacientes con AR realizaban una menor actividad física en su tiempo libre en comparación con los pacientes con Aps de forma estadísticamente significativa. No hemos identificado estudios que analicen de forma comparativa la actividad física en ambos grupos de pacientes. Aunque no disponemos de esta información para contrastar nuestros resultados, es interesante resaltar el hecho de que a pesar de que los pacientes con Aps realizaban una mayor actividad física según nuestros resultados, a su vez tengan un mayor IMC comparado con los pacientes con AR. Una de las posibles explicaciones podría ser que el mayor IMC en estos pacientes esté asociado no solo a la actividad física realizada sino también asociada a otros mecanismos fisiopatológicos propios de la enfermedad. La realización de una menor actividad física entre los pacientes con AR probablemente esté influenciada por la edad, el género o la actividad de la enfermedad así como a diferencias socioculturales de los pacientes incluidos en esta cohorte.

5.3 Nivel de estudios, ocupación y medio de transporte

Se objetivó que un mayor número de pacientes con Aps tenían un grado de estudios superior y medio (44,76%) a diferencia de lo objetivado en la AR (34,02%), en los que predominan los pacientes con un grado de estudios primarios o sin estudios. Estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas tras introducir la edad y el género de los pacientes como covariables. La comparación del grado de estudios entre

diferentes poblaciones es compleja, debido principalmente a las diferencias en la clasificación o categorización usada en cada una de las poblaciones analizadas. En este sentido, existen pocos estudios que proporcionen información comparativa sobre el nivel educativo entre los pacientes con Aps y AR. A diferencia de los registros que incluyen pacientes con AR mencionados en apartados anteriores en los que si se detallan datos sobre el nivel educativo de los pacientes, este dato no suele estar anotado en los registros con Aps por lo que no podemos realizar comparaciones entre pacientes con estos dos tipos de artritis inflamatorias bajo estas mismas circunstancias. A título comparativo destacamos los resultados publicados en el registro CORRONA , en el que se observó que un 60% y un 58% de los pacientes con Aps y AR respectivamente tenían estudios superiores sin realizar un análisis comparativo entre ellos (227) y los resultados del estudio de Michelsen *et al*, en el que se observó un mayor número de años de estudios entre los pacientes con Aps (12,4 años) en comparación de los pacientes con AR (11,4 años) con una diferencia estadísticamente significativa (243). En este estudio los autores no proporcionaron información acerca del grado de estudios de ambos grupos de pacientes.

En relación a la ocupación, la mayoría de los pacientes con AR eran amas de casa a diferencia de los pacientes con Aps en los que el mayor porcentaje de pacientes eran trabajadores por cuenta ajena. La mayoría de los pacientes con AR utilizaban el transporte público como medio de transporte habitual a diferencia de los pacientes con Aps en los que utilizaban más el coche como conductor. No se pudo realizar el análisis comparativo en ambos grupos por cuestiones metodológicas.

5.4 Fertilidad

En relación a la fertilidad, un mayor porcentaje de mujeres con AR tenían al menos un hijo en comparación con las pacientes con Aps. No se observaron diferencias al comparar el valor de la media del número medio de hijos en ambos grupos de pacientes. Aunque hasta la fecha no existen estudios comparativos que evalúen de forma directa la fertilidad entre pacientes con AR y pacientes con Aps, hay que destacar que hasta en un 82,8% en el caso

de las pacientes con AR y un 81,5% de las pacientes con Aps de nuestra cohorte tenían al menos un hijo.

5.5 Café y te

En el presente proyecto no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el consumo de café y/o té entre los pacientes con AR y los pacientes con Aps. No existen estudios similares que comparen el consumo de estas bebidas entre ambas patologías. La información que podemos obtener en relación al consumo de café y/o té entre los pacientes con Aps y AR se limita a estudios prospectivos en los que se evalúa su posible asociación con el riesgo de desarrollar la enfermedad o su relación con la respuesta al tratamiento tal como se ha comentado en apartados anteriores. No es un dato que se recoja de forma habitual en los registros y en muchas ocasiones tampoco de forma habitual en la historias clínicas.

5.6 Hábito tabáquico

En relación al hábito tabáquico, el 19,8% de los pacientes con AR eran fumadores activos en el momento de inclusión en el estudio frente al 23,4% de los pacientes con Aps con un consumo medio de cigarrillos al día inferior en los pacientes con AR de forma estadísticamente significativa. Asimismo, la edad de inicio del hábito tabáquico fue inferior en los pacientes con Aps. Al comparar nuestros resultados con lo publicado en la literatura, observamos que el porcentaje de fumadores activos difiere de lo descrito en un subestudio del registro CORRONA en el que realizaban un análisis comparativo entre ambas patologías y observaron un mayor porcentaje de pacientes con AR fumadores activos (14%) comparado con los pacientes con Aps (9%) aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (253). Tampoco observaron diferencias estadísticamente significativas en un estudio realizado por Michelsen *et al* con población de un hospital de Noruega al comparar el hábito tabáquico entre ambos grupos (243). En un estudio realizado por Dubreuil *et al*, también observaron un mayor porcentaje de fumadores activos entre los pacientes con AR (25,1%) al compararlos con los pacientes

con Aps (22,1%) (254). Nuestros resultados coinciden con lo descrito en un estudio realizado por Nas *et al* en el también observaron un mayor hábito tabáquico entre los pacientes con Aps en comparación con AR de forma estadísticamente significativa (255). Las discrepancias entre los distintos estudios pueden ser debidas a las diferencias en las categorías utilizadas tanto para clasificar a los pacientes fumadores (cigarros, puros y pipa), la periodicidad utilizada (diariamente, ocasionalmente y exfumadores) o en las diferencias en relación al diseño y tamaño muestral de los estudios.

5.7 Hábito enólico

En relación al consumo de alcohol aunque observamos un menor consumo entre los pacientes con AR en todas las categorías (cerveza, vino, destilados) estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Nuestros resultados se asemejan a lo observado en otros estudios como en el registro CORRONA en el que se describió una diferencia no estadísticamente significativa entre el consumo de alcohol de los pacientes con AR (51%) y los pacientes con Aps (58,2%) (253). En el estudio realizado por Dubrueil *et al*, se objetivó un mayor consumo de alcohol entre los pacientes con Aps (65,7%) que entre los pacientes con AR (60,7%) sin poder establecer si estas diferencias eran estadísticamente significativas al no realizar un análisis comparativo entre ambos grupos (254).

6 Lupus Eritematoso Sistémico

En relación al Lupus Eritematoso Sistémico hemos contrastado las principales características de nuestra serie con las descritas en los registros y cohortes de referencia de diversos países. En la Tabla 52 se presentan las principales variables epidemiológicas anotadas en estos registros.

Tabla 52. Comparación de los registros internacionales de pacientes con LES

Variables	Proyecto de tesis	SLICC (172, 256)	Euro-lupus Cohort (173, 174)	GLADELL (175)	RELESSER (69, 257, 258)	Hopkins-lupus Cohort (176, 259)
Inicio del registro	2006	2000	1991	1997	2011	1985
Nº de pacientes	859	>1000	1000	1500	>4000	>2000
Mujer (%)	92,8	89,4	91	90	90	92
Edad	45,5±13,8	34,3 ± 13.3	29±13	NA	35,4 ±15	33
IMC (kg/m ²)	25,28	27,4 [†]	NA	NA	NA	50 [†]
Estudios Medios/Sup (%)	44,7	NA	NA	9,7±4,2 ^o	NA	60,5
Fumador (%)	29,21	37,5	NA	NA	15,1	18
Exfumador (%)	NA	NA	NA	NA	21,9	40,1

media ± desviación estándar

† No disponemos de datos directos sobre el IMC en los registros SLICC y cohorte Hopkins Lupus. Se detallan porcentajes de pacientes con sobrepeso y obesidad respectivamente descritos para estos pacientes según criterios definidos por la OMS

o La educación se evaluó en años y se establecieron dos puntos de corte: de 0 a 12 años y más de 12 años. Un 60,5% de los pacientes (N=1.244) habían estudiado más de 12 años.

6.1 Género, edad, IMC

6.1.1 Análisis descriptivo de los pacientes con LES

En relación al género de los pacientes con LES, observamos un claro predominio del género femenino (92,8%) de forma similar a lo descrito en otros registros (69, 174, 256, 259, 260), con porcentajes que oscilan entre el 89% y el 92% de los casos. Estos datos son consistentes y están en concordancia con la mayor prevalencia del género femenino en esta enfermedad, en la que se ha descrito una relación mujer:varón de hasta 9:1 en las diferentes series (67).

El valor de la media de edad de los pacientes con LES en nuestra cohorte es de 45,56±13,8 años, similar al observado en el registro español RELESSER en el que el valor medio de la edad fue de 45 años (257). En la mayoría de los registros y grandes cohortes de LES

revisadas para esta discusión, se registra la edad media al diagnóstico y no la edad media de la cohorte, con valores que oscilan entre los 29 años observado en el registro EuroLES (174) a los 34 años observado en el registro SLICC (256).

En relación al IMC, observamos que los pacientes incluidos en el presente proyecto tienen un valor medio de IMC de 25,28 kg/m². La comparación con otros registros es compleja ya que existe poca información y los resultados varían en función de las medidas empleadas. Así pues, observamos que por ejemplo, en el registro SLICC únicamente se describe que un 27,5% de los pacientes tenía un IMC superior a 25 kg/m² (172), y en la cohorte del Hospital John Hopkins, un 50% de los pacientes eran considerados obesos, definido como un IMC superior a 27,3 kg/m² (176). En un estudio realizado en Brasil que tenía por objetivo evaluar el estado nutricional de los pacientes con LES, se incluyeron N=170 pacientes con LES con una media de edad de 39,14±9.98 años. En este estudio se observó que un 1,2% de los pacientes tenían un IMC inferior a 18,5 kg/m², un 35,9% de los pacientes tenían un peso en rango de normalidad (IMC entre 18,6-24,9 kg/m²), sobrepeso en un 35,3% (IMC entre 25-29,9 kg/m²) y obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) en 27,7% de los casos (261). El valor medio del IMC en esta cohorte de pacientes fue de 27,24±5,42 kg/m², con un 63% de los pacientes con un IMC ≥ 25 kg/m². De forma similar, en otro estudio publicado por Katz et al. en el que se evaluó la prevalencia de obesidad en N=145 pacientes con LES con una media de edad de 48±12.2 años, se observó un valor medio del IMC de 27,2±6,8 (262). La obesidad es frecuente entre los pacientes con LES y esta comorbilidad condiciona una disminución de la capacidad funcional, aumento de la fatiga y un mayor riesgo de síndrome metabólico. En términos generales la alta prevalencia de individuos con LES y sobrepeso/obesidad ha sido descrita en varios estudios (263, 264). En este sentido, el valor medio del IMC de los pacientes incluidos en nuestro trabajo, aunque en rango inferior de sobrepeso según la OMS (IMC > 25 kg/m²), es concordante con lo descrito en la literatura. Estos hallazgos son de gran relevancia en los pacientes con LES por su asociación con un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad coronaria así como por su implicación en el pronóstico de la enfermedad.

6.1.2 Análisis comparativo de los pacientes con LES vs controles

En el análisis comparativo de los pacientes con LES se observó un predominio de género femenino en el grupo de LES en relación al grupo control (92,8% vs 40,2%) con una media de edad inferior de forma estadísticamente significativa (45,53 vs 49,61 años). En relación al valor medio del IMC y el porcentaje de pacientes en rango de obesidad (definido por un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Hay que destacar que el valor medio del IMC tanto en casos como en controles, aunque en el límite inferior, corresponde a una medida de “sobrepeso” según la clasificación de la OMS, similar a lo descrito en los apartados correspondientes a la AR y Aps del presente proyecto. Estos datos reflejan la tendencia a un progresivo incremento del peso en la sociedad observado tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. En los últimos años la obesidad y el sobrepeso se han convertido en un serio problema de salud pública, siendo calificado como incluso una “epidemia” que se asocia a un mayor riesgo de enfermedades crónicas incluyendo hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria y cáncer. De forma similar a nuestros resultados, en un estudio que incluyó 5.018 pacientes con LES y 25.090 controles sanos con el objetivo de evaluar la asociación entre el IMC y el riesgo de enfermedad realizado por Versini *et al* tampoco observaron diferencias en el IMC entre casos y controles siendo el valor medio observado en esta cohorte de $26,9 \text{ kg/m}^2$ (265). Los valores medios del IMC en las diferentes poblaciones a estudio pueden estar influenciados por factores socioeconómicos y culturales inherentes a cada región y no pueden ser explicadas solo por la propia enfermedad.

6.2 Actividad Física

6.2.1 Análisis descriptivo de los pacientes con LES

En relación a la actividad física que realizaban los pacientes con LES, se observó que únicamente un 10% realizaba actividad física de forma regular durante su tiempo libre y hasta un 39% de los pacientes se consideraba sedentario. En cuanto a la actividad física realizada en el trabajo, la mayoría de los pacientes permanecían de pie en un 40,75% de

los casos o sentados la mayor parte del tiempo en un 38,76%. Estos datos son concordantes con lo descrito en la literatura en la que se ha descrito una alta prevalencia de sedentarismo e inactividad física en los pacientes con LES (266), a pesar del efecto positivo de la actividad física en múltiples aspectos de la enfermedad como la reducción del riesgo cardiovascular y la fatiga, la mejora en el estado físico y en la calidad de vida. En el presente proyecto, el porcentaje de pacientes que no realiza ninguna actividad física es inferior a lo descrito en el registro de pacientes con LES del Hospital John Hopkins, en el que observa que hasta un 70% de los pacientes se consideran sedentarios (267). Por otra parte, Costenbader *et al*, describen que hasta un 59% de las personas con LES eran físicamente inactivas (268). Mancuso *et al* con el objetivo de identificar las causas de una menor actividad física entre los pacientes con LES, observó que un 54% de los casos eran los síntomas articulares los que limitaban la realización de ejercicio, seguido de la fatiga, la neuropatía, la serositis y la fotosensibilidad asociada a la enfermedad (269). Estos factores implican que los pacientes a menudo son reacios a realizar ejercicio y es probable que el estilo de vida sedentario no sea abordado de forma suficiente por los médicos a pesar de los beneficios que comporta. En este sentido, en el año 2008 se publicaron las recomendaciones EULAR (*European League Against Rheumatism*) para el tratamiento de los pacientes con LES que incluyen la necesidad de realizar actividad física, el control del peso y el abandono del hábito tabáquico (270). En los últimos años se han publicado varios trabajos en los que se analiza el impacto de la realización de ejercicio en este grupo de pacientes y recientemente se ha publicado una revisión sistemática cuyo objetivo ha sido evaluar el efecto del ejercicio en la actividad de la enfermedad así como el efecto en la función cardiovascular, la condición y la función física de los pacientes. Los autores de esta revisión concluyen que la realización de actividad física parece segura y no afecta negativamente a la actividad de la enfermedad. La fatiga, la depresión y el estado físico entre otros aspectos mejoran después de las intervenciones basadas en la realización de ejercicio aunque la mayoría de los trabajos publicados destacan la escasa realización de ejercicio en los pacientes con LES y la menor implicación de los médicos en promover la actividad física como parte fundamental del tratamiento.

6.2.2 Análisis comparativo de pacientes con LES vs controles

En el análisis de casos y controles también se observó una menor actividad física entre los pacientes con LES comparado con los controles en concordancia con lo publicado por Tench *et al*, estudio en el que se comparó la realización de ejercicio aeróbico en N=93 pacientes con LES y en N=41 controles sanos. Los pacientes con LES tenían una menor absorción de oxígeno, una capacidad de ejercicio reducida y una disminución de la función pulmonar. Los autores destacan que este descenso en la capacidad aeróbica puede comprometer la realización de ejercicio físico en este grupo de pacientes. En otro estudio publicado por Ericksson *et al*. también se observó que los pacientes con LES realizaban un menor ejercicio y tenían una menor capacidad para la actividad física comparado con los sujetos sanos (271). Tal como se ha comentado en los apartados anteriores correspondientes a la AR y la Aps, las diferencias observadas entre ambos grupos pueden ser debidas tanto a factores de la propia enfermedad como a factores socioculturales de las poblaciones estudiadas.

6.3 Nivel de estudios

6.3.1 Análisis descriptivo de los pacientes con LES

En relación al nivel educativo, hay que destacar que el porcentaje de pacientes con educación superior entre los pacientes con LES fue del 22,58%, valor claramente superior a lo observado en la cohorte de pacientes con AR y Aps del presente proyecto, con porcentajes de 11,7 y 15,2 respectivamente. La mayoría de los pacientes con LES tenía estudios primarios (39,7%), seguido de pacientes con estudios secundarios (31,9%).

En relación a la información sobre el nivel educativo de los pacientes con LES existe una gran variabilidad entre las clasificaciones utilizadas para evaluar este aspecto y los diferentes niveles educativos para cada región, por lo que la comparación directa de los resultados resulta compleja.

En la cohorte del Hospital John Hopkins se observó que únicamente un 13,6% de los pacientes con LES tenían estudios obligatorios (definido como más de 12 años de

estudios) (176), y en la cohorte GLADEL (Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus) el valor medio del número de años de estudios fue de $9,7 \pm 4,2$ (175). En un estudio realizado en el Reino Unido realizado por Sutcliffe *et al* se observó que el valor de la media de los años de estudio entre los pacientes con LES fue de 12 años (272). En un estudio observacional promovido por la Sociedad Argentina de Reumatología que incluyó N=419 pacientes (89,3% género femenino) con LES, con una media de edad de 38,7 años, se observó que un 80% de los pacientes tenían al menos estudios primarios (definido como educación hasta los 11 años) (273).

En este sentido, se ha descrito que el nivel educativo de los pacientes puede influir en diferentes aspectos de la enfermedad. En el registro canadiense se evaluó en una cohorte de N=562 pacientes con LES, si el nivel educativo podía influir en la incapacidad laboral, actividad de la enfermedad y daño orgánico en un sistema de salud financiado públicamente. En este estudio observaron que un menor nivel educativo (pacientes que no han completado la educación secundaria) se asociaba a una mayor probabilidad de incapacidad laboral y a un aumento de la actividad de la enfermedad (274). La influencia del nivel educativo también se evaluó en una cohorte de N= 904 pacientes con LES en la que observaron una asociación entre un menor nivel educativo y una mayor actividad de la enfermedad (275).

6.3.2 Análisis comparativo de los pacientes con LES vs controles

En el análisis comparativo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con LES y los controles. La mayoría de los pacientes con LES tenían estudios primarios a diferencia de los controles en los que el mayor porcentaje de pacientes tenían estudios secundarios. Un estudio realizado por Ghaussy *et al* en que evaluaron el nivel educativo entre N=125 pacientes con LES y N= 125 controles sanos en México, medido como número de años con estudios completados, no observaron diferencias entre el nivel educativo de ambos grupos(127). En otro estudio publicado recientemente realizado por Ekblom-Kullberg *et al.*, se evaluó el nivel educativo de N=181 mujeres con LES (media de edad de 44 años y una duración de la enfermedad de 12,7 años) comparado con N=549

mujeres sanas y observaron que el nivel de educación básico fue superior en los pacientes con LES en relación a los controles de forma estadísticamente significativa (276).

6.4 Ocupación y medio de transporte

6.4.1 Análisis descriptivo de los pacientes con LES

En relación a la ocupación, observamos que la mayoría de los pacientes eran amas de casa (35,35%), seguido de trabajadores por cuenta ajena en un 26,2% de los casos. El porcentaje de pacientes con LES que tenían empleo (trabajadores autónomos, trabajadores por cuenta ajena, empresarios y funcionarios) fue del 42,26%. Al contrastar nuestros resultados con lo publicado en la literatura observamos que el porcentaje de pacientes con LES con un trabajo activo es similar al descrito en un estudio realizado en Reino Unido en el que se incluyeron N=195 pacientes con LES, de los cuales 94,4% eran mujeres con una media de duración de la enfermedad de 9 años. En este estudio se observó que un 50,5% de los casos tenía un trabajo a tiempo completo o parcial, un 29% no trabajaba debido a la enfermedad y un 19,6% de los pacientes no trabajaba por otros motivos (272). En otro estudio realizado por Ekblom-Kullberg *et al* en los países escandinavos, el porcentaje observado de trabajadores activos fue superior, con un porcentaje de trabajadores activos del 60,8% (276).

Según un estudio que evalúa la incapacidad laboral en pacientes con LES realizado en Argentina, se observó una prevalencia de incapacidad laboral entre los pacientes con LES del 24,3% (273), valor que se sitúa en el rango observado en estudios realizados en otros países (277-279). La incapacidad laboral en estos pacientes se asoció a factores étnicos, socioeconómicos y factores de la propia enfermedad. El LES se asocia a una morbi-mortalidad significativa y potencialmente irreversible que puede condicionar una limitación para la realización de una correcta actividad laboral. La discapacidad laboral o la incapacidad para trabajar debido a la enfermedad puede tener efectos negativos tanto para el paciente como para la familia en términos de dificultades financieras, pérdida de autoestima o oportunidades para socializar. Se ha descrito que niveles altos de desempleo

así como un nivel socioeconómico más bajo se asocian a una enfermedad más grave y a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular entre los pacientes con LES. (176, 272).

En una revisión sistemática que incluye 26 estudios con un total de 9.886 pacientes con LES, se observó que el 32,54% de los pacientes con LES tenían una incapacidad laboral, datos que son comparables a lo descrito para los pacientes con AR en la que se observan porcentajes de incapacidad laboral entre el 32 y 50% de los casos. En este trabajo el porcentaje de trabajadores activos fue del 47,08% (280), valor muy cercano a lo observado en nuestra cohorte.

En el presente proyecto se analizó el porcentaje de pacientes con invalidez, opositores, parados y trabajadores activos (trabajadores autónomos, trabajadores por cuenta ajena, empresarios y funcionarios) lo que no ha permitido analizar el porcentaje de pacientes con incapacidad laboral asociada a la enfermedad o los motivos de no tener un trabajo activo.

En relación al medio de transporte, el medio de transporte más utilizado por los pacientes con LES fue el automóvil como conductor seguido por el transporte público. En este sentido, no hemos encontrado estudios que proporcionen información sobre el medio de transporte utilizado en pacientes con LES y no podemos comparar nuestros resultados. La mayor utilización del transporte público entre nuestros pacientes puede estar en relación a factores propios de la enfermedad, edad y género de los pacientes o a factores socioeconómicos de la población.

6.4.2 Análisis descriptivo de los pacientes con LES

En el presente proyecto, no se realizó un análisis comparativo para evaluar las diferencias entre el medio de transporte habitual y la ocupación entre los casos de LES y los controles sanos, tal como se comentó en el apartado de AR.

6.5 Fertilidad

6.5.1 Análisis descriptivo de los pacientes con LES

En relación al análisis de la fertilidad de las pacientes con LES de nuestra cohorte, observamos que hasta un 66% de las pacientes tenían al menos un hijo. El valor medio del número de hijos por paciente fue de $1,99 \pm 0,9$. Tal como hemos comentado en apartados anteriores, se ha descrito una menor fertilidad y un mayor tiempo en conseguir embarazo (*time to pregnancy*, TTP) en las mujeres con enfermedades reumáticas (63). Algunos estudios han observado que las pacientes con enfermedades reumáticas tienen un número medio de hijos inferior a los controles emparejados por edad y consideran que esto puede ser debido a un incremento de las pérdidas fetales así como a factores asociados a la propia enfermedad (281). La edad en el momento del diagnóstico también puede influir en la paridad/nuliparidad o el número final de hijos. Se ha observado que las mujeres con una enfermedad inflamatoria articular diagnosticada antes de los 25 años tienen a menudo menos hijos que las diagnosticadas después de los 25 años con un periodo reproductivo más corto. Se ha descrito que la tasa de pérdidas fetales se incrementa significativamente en las pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF), particularmente cuando se asocia a un LES. Danowski *et al* analizó N=122 mujeres con SAF primario y SAF asociado a LES. En el primer grupo se observó que la tasa de abortos involuntarios fue del 10% en comparación con el segundo grupo en el que se observó una tasa de un 39% (282). El alto riesgo de pérdida fetal en mujeres con LES, sobre todo en aquellas pacientes con SAF asociado ha sido observado en otros estudios. La tasa de aborto espontáneo observada por Cervera *et al* en un estudio que incluyó N=1.000 pacientes con SAF de las cuales N=820 eran mujeres fue de un 35% (283).

6.5.2 Análisis comparativo de los pacientes con LES vs controles

En el análisis comparativo de casos y controles se observó que el porcentaje de pacientes con LES que al menos tenían un hijo era inferior comparado al de los controles sanos de forma estadísticamente significativa (66% vs 83,1% respectivamente). En cuanto al

número medio de hijos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con LES comparado con los controles (0,9 vs 0,81).

6.6 Café y té

6.6.1 Análisis descriptivo de pacientes con LES

En el presente proyecto de tesis observamos que el valor medio del consumo de café y/o té fue de $1,45 \pm 1,39$ tazas al día. En relación a la AR como ya se ha comentado en el apartado correspondiente, los datos sobre la asociación entre el consumo de bebidas con cafeína y el riesgo de enfermedad son contradictorios. En relación al LES, los datos disponibles se reducen a un estudio realizado por Kiyohara et al. en el que se evaluó el impacto del café y té en el riesgo de desarrollar la enfermedad en N=152 pacientes con LES y N=427 controles. En este estudio se observó que la ingesta de café y/o té negro se asociaron de forma dosis dependiente al riesgo de desarrollar LES (18).

6.6.2 Análisis comparativo de los pacientes con LES vs controles

En comparación con los controles, observamos que los pacientes con LES consumieron una media de tazas de café al día inferior ($1,45 \pm 1,3$ vs $1,9 \pm 1,2$) con diferencias estadísticamente significativas.

6.7 Hábito tabáquico

6.7.1 Análisis descriptivo de pacientes con LES

En relación al hábito tabáquico, observamos que el porcentaje de fumadores activos en nuestra cohorte era del 29,21%. En estos pacientes la mayoría fumaba entre 1-10 cigarros al día y la media de edad del inicio del hábito tabáquico fue de 42,2 años. El porcentaje de pacientes fumadores activos varía en los diferentes registros analizados. Si comparamos con lo observado en otros registros de pacientes con LES, el porcentaje de fumadores activos es inferior a lo observado en el registro SLICC en el que se describe que un 37,51% de los pacientes eran fumadores (172) y superior a lo observado en el registro nacional RELESSER, que aún siendo una cohorte de pacientes muy similar a la nuestra (90% mujeres

con una media de edad de 45 años) se describió un porcentaje de fumadores del 17% aunque un 24% de los pacientes reconocía haber fumado en alguna ocasión (258). En otros estudios estos porcentajes varían entre el 18,2% observado en el registro Argentino de LES (273), hasta el 31% observado en los trabajos publicados por Ghaussy *et al* y Formica *et al* (129, 284). En este último estudio se incluyeron únicamente pacientes afroamericanos y se describió una prevalencia del hábito tabáquico de un 31%. Estas diferencias en la frecuencia de pacientes fumadores activos, tal como se ha comentado anteriormente reflejan en cierta medida las tendencias locales en relación a este hábito, tendencias que son susceptibles de cambios a lo largo del tiempo y que dificultan extraer conclusiones.

6.7.2 Análisis comparativo de pacientes con LES vs controles

En el análisis comparativo de casos y controles, se observó un menor porcentaje de fumadores entre los pacientes con LES en relación a los controles. Nuestros resultados difieren a lo observado en un estudio de casos y controles realizado por Kiyohara *et al* en población japonesa, en el que se observó un mayor consumo de tabaco entre los pacientes con LES en comparación con los controles sanos 29,8% vs 18,7% respectivamente (285).

El porcentaje de pacientes fumadores en relación a los controles sanos también es muy variable entre las diferentes series. Otro estudio realizado por Ghaussy *et al* observó un mayor consumo de tabaco entre los pacientes con LES comparado con los controles 41,6% vs 19,2% (127) .

Un metaanálisis en el que se incluyeron estudios de casos y controles también se reportó una mayor prevalencia en el consumo de tabaco entre los pacientes con LES comparado con los sujetos sanos (126).

6.8 Hábito enólico

6.8.1 Análisis descriptivo de pacientes con LES

En relación al hábito enólico se observó que un 12,4% de los pacientes consumía alcohol diariamente, en este porcentaje se encuentran incluidas todas las categorías de alcohol (cerveza, vino y destilados). Entre los pacientes que consumían cerveza a diario, el valor medio del consumo fue 1,5 unidades al día. Entre los pacientes que consumían vino en las comidas, el valor medio del consumo fue de 1,09 copas al día. Un 20,25% y un 9,2% de los pacientes consumía cerveza y destilados durante el fin de semana respectivamente. En el registro español de RELESSER se proporciona información únicamente sobre el consumo excesivo de alcohol de forma prolongada, y categorizan la variable en porcentaje de pacientes que nunca ha consumido alcohol (96%), en algún momento (4%) y consumo activo (1%) sin especificar el tipo de alcohol o la frecuencia (69). Recientemente en un estudio de la cohorte NHS II (*Nurses Health Study*) se observaron porcentajes superiores de consumo enólico entre los pacientes con LES. Las categorías incluidas en este estudio fueron cerveza (36,8 %) , vino (77,2%) o licor (41,1%) que eran consumidos ≥ 1 vez al mes (286).

6.8.2 Análisis comparativo de pacientes con LES vs controles

En el análisis comparativo de casos y controles observamos un menor consumo de alcohol en todas sus categorías entre los pacientes con LES. La comparación con otros estudios de casos y controles es compleja debido a la variabilidad en la metodología utilizada en cada uno de ellos. Así pues en el estudio realizado por Ghaussy *et al* no se observaron diferencias entre el consumo de alcohol entre los pacientes con LES y controles, y entre los consumidores de alcohol la mayoría (20%) consumía de 1 a 2 bebidas por semana (129). Al igual que en nuestro estudio, Kiyohara *et al* observó un menor consumo de alcohol entre los pacientes con LES comparado con los controles 55,0% vs 70,5% respectivamente. En cuanto a la cantidad ingerida un 56% consumía menos de 1 bebida a la semana (285).

Los estudios sobre el consumo de alcohol y el riesgo de desarrollar LES han sido contradictorios. Un metaanálisis que incluyó tanto estudios de casos y controles como de cohortes concluyó que el consumo moderado de alcohol ha mostrado tener un efecto protector, y recientemente un estudio de la cohorte de NHS II reportó una relación inversa entre el consumo de alcohol y el desarrollo de LES (286).

CONCLUSIONES

1. En nuestra gran cohorte de pacientes IMID representativa de la población española se han incluido pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y lupus eritematoso sistémico. Se ha estudiado un elevado número de variables epidemiológicas, algunas de ellas no reportadas previamente en la literatura. La distribución del género, la edad y el índice de masa corporal entre las distintas enfermedades IMID no se desvía de los datos publicados en otras series, por lo que no se objetivan sesgos en la selección de los pacientes.
2. En relación a la actividad física laboral, se ha observado que la mayoría de los pacientes con AR y LES permanece de pie sin grandes desplazamientos o esfuerzos, mientras que la mayoría de los pacientes con Aps, permanecen sentados la mayor parte del tiempo. El ejercicio físico regular y frecuente fue inferior de forma significativa entre los pacientes con AR, Aps y LES al compararlos con el grupo control. El medio de transporte utilizado de forma habitual por los pacientes con AR ha sido el transporte público mientras que la mayoría de los pacientes con LES y Aps, utiliza el coche como conductor para sus desplazamientos, al igual que el grupo control.
3. La ocupación laboral mayoritaria entre los pacientes con AR y LES fue ama de casa. La mayoría de los pacientes con Aps y de los sujetos control eran trabajadores por cuenta ajena, siendo el porcentaje más elevado en el grupo control. En relación al nivel de estudios, la mayoría de los pacientes con AR, APs y LES habían cursado estudios primarios, y en el grupo control predominaban los estudios medios. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el nivel educativo entre las tres enfermedades IMID y el grupo control. Los pacientes con AR eran los que en menor porcentaje habían cursado estudios superiores.
4. El porcentaje de pacientes IMID con hijos es inferior de forma significativa al porcentaje del grupo control para las tres enfermedades, siendo las diferencias más marcadas entre los pacientes con LES. Únicamente los pacientes con Aps tienen un menor número de hijos comparados con los controles sanos. Entre los

dos grupos de pacientes con artritis crónica, el porcentaje de pacientes con hijos es inferior entre los pacientes con Aps.

5. Se observó que el porcentaje de fumadores activos en el momento del estudio eran superior de forma significativa entre los pacientes con LES en relación al grupo control, e inferior entre los pacientes con AR. Al comparar el porcentaje entre los dos tipos de artritis, se constató que había un mayor número de fumadores activos entre los pacientes con Aps. El consumo diario de cerveza y vino es significativamente inferior en las tres enfermedades IMID en relación al grupo control y para ambas bebidas. Los pacientes con Aps consumen en mayor medida cerveza y vino de forma significativa en relación a los pacientes con AR.
6. El consumo diario de tazas de café/té entre los pacientes con AR, Aps y LES fue de 1,4, 1,7 y 1,4, respectivamente. Se observó un menor consumo de café/té de forma significativa al comparar los pacientes con AR, Aps, LES y el grupo control. Los pacientes con Aps fueron mayores consumidores de tazas de café/te al día, comparados con los pacientes con AR.

ANEXOS

1 Anexo 1. Cuestionario Epidemiológico. Proyecto PSE IMID-Kit.

IMID-Biobank	Formulario Epidemiológico																																																																												
<p>Fecha de la extracción (dd/mm/aa): _____ Extracción realizada por: _____</p> <p>Hora de la extracción: _____ Estado de ayuno (horas): _____</p> <p>1. Sexo: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/></p> <p>2. Fecha de nacimiento (dd/mm/aa): _____</p> <p>3. Altura: _____ Peso: _____</p> <p>ACTIVIDAD FÍSICA</p> <p>4. ¿Qué tipo de ejercicio implica su trabajo o actividad habitual?</p> <p>1. Sentado la mayor parte del tiempo</p> <p>2. De pie la mayor parte de la jornada sin grandes desplazamientos o esfuerzos</p> <p>3. Caminando, llevando algún peso, desplazamientos frecuentes</p> <p>4. Trabajo pesado, tareas que requieren gran esfuerzo físico</p> <p>5. ¿Qué tipo de ejercicio físico hace en su tiempo libre?</p> <p>1. No hago ejercicio. Mi tiempo libre lo ocupo casi completamente sedentario (leer, ver la televisión, ir al cine, etc.)</p> <p>2. Alguna actividad física o deportiva ocasional (caminar o pasear en bicicleta, jardinería, gimnasia suave, actividades recreativas de ligero esfuerzo, etc.)</p> <p>3. Actividad física regular, varias veces al mes (tenis, correr, natación, ciclismo, juegos de equipo, etc.)</p> <p>4. Entrenamiento físico varias veces a la semana</p>	<p>3. Opositor</p> <p>4. Ama de casa</p> <p>5. Trabajador autónomo</p> <p>6. Empresario (hasta 10 empleados)</p> <p>7. Empresario (de 10-50 empleados)</p> <p>8. Empresario (de 50-100 empleados)</p> <p>9. Empresario (más de 100 empleados)</p> <p>10. Trabajador por cuenta ajena</p> <p>11. Funcionario</p> <p>8. Por favor, especifique lo mejor posible, cual es su profesión: _____</p> <p>HÁBITOS ALIMENTICIOS</p> <p>9. ¿Con que frecuencia comió usted la semana pasada los alimentos que figuran a continuación?</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 15%;">0 días</td> <td style="width: 15%;">1-2 días</td> <td style="width: 15%;">3-5 días</td> <td style="width: 15%;">6-7 días</td> </tr> <tr> <td>1. Fruta fresca</td> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>2. Carne</td> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>3. Pescado</td> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>4. Pasta, arroz, patatas</td> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>5. Pan, cereales</td> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>6. Verdura</td> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>7. Legumbres</td> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>8. Embutidos</td> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>9. Lácteos (leche, queso, yogur)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>10. Huevos</td> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>11. Dulces (galletas, mermeladas...)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table> <p>10. ¿Cuántas tazas de café o té toma normalmente al día? _____</p> <p>TABACO</p> <p>11. Actualmente, ¿usted fuma a diario, ocasionalmente o nunca?</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="width: 30%;">Cigarros</td> <td style="width: 30%;">Puros</td> <td style="width: 10%;">Pipa</td> </tr> <tr> <td>1. Diariamente</td> <td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>2. Ocasionalmente</td> <td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>3. Nunca</td> <td></td><td></td><td></td> </tr> </table>		0 días	1-2 días	3-5 días	6-7 días	1. Fruta fresca					2. Carne					3. Pescado					4. Pasta, arroz, patatas					5. Pan, cereales					6. Verdura					7. Legumbres					8. Embutidos					9. Lácteos (leche, queso, yogur)					10. Huevos					11. Dulces (galletas, mermeladas...)						Cigarros	Puros	Pipa	1. Diariamente				2. Ocasionalmente				3. Nunca			
	0 días	1-2 días	3-5 días	6-7 días																																																																									
1. Fruta fresca																																																																													
2. Carne																																																																													
3. Pescado																																																																													
4. Pasta, arroz, patatas																																																																													
5. Pan, cereales																																																																													
6. Verdura																																																																													
7. Legumbres																																																																													
8. Embutidos																																																																													
9. Lácteos (leche, queso, yogur)																																																																													
10. Huevos																																																																													
11. Dulces (galletas, mermeladas...)																																																																													
	Cigarros	Puros	Pipa																																																																										
1. Diariamente																																																																													
2. Ocasionalmente																																																																													
3. Nunca																																																																													
<p>MEDIOS DE TRANSPORTE</p> <p>6. Seleccione cuál es su medio habitual de transporte:</p> <p>1. Coche particular como conductor</p> <p>2. Coche particular como pasajero</p> <p>3. Transporte público (autobús, metro...)</p> <p>4. Andando</p> <p>5. Bicicleta...</p> <p>6. Moto</p> <p>TRABAJO</p> <p>7. Indique su situación laboral habitual</p> <p>1. Parado</p> <p>2. Estudiante</p>	<p>AD-002-V02</p> <p style="text-align: right;">1</p>																																																																												

12. ¿Qué tipo de tabaco y cantidad fuma usted cada día?

Cigarros	1-10	11-20	>20
Puros			
Pipa			

13. En caso de no ser actualmente fumador, ¿ha fumado alguna vez?

Cigarros	Puros	Pipa
Sí		
No		

14. ¿A que edad empezó usted a fumar?

Cigarros	Puros	Pipa
Edad en años		

15a. ¿A que edad dejó usted al hábito de fumar?

Cigarros	Puros	Pipa
Edad en años		

15b. En el momento del diagnóstico de su enfermedad ¿Usted fumaba?

Sí
 No
 Exfumador

ALCOHOL

16. Habitualmente, ¿qué cantidad de alcohol consume?

Vino	Sí, ¿cuántos vasos (10cl)?	No
¿Toma vino en las comidas?		
¿Toma algún vino fuera de las comidas?		

Cerveza

¿Toma cervezas a diario?	Sí, ¿cuántas cervezas (33cl)?	No
¿Toma cervezas el fin de semana?		

Copas

¿Toma alguna copa a diario?

¿Toma alguna copa el fin de semana?

Sí, ¿cuántos vasos (4cl)?	No

CUESTIONARIO DEMOGRÁFICO

17. ¿Dónde ha residido usted, por periodos superiores a un año, desde su nacimiento? (especifique su provincia de residencia, el tiempo que ha residido en ella y el tamaño del municipio donde residió). Indíquelo en orden cronológico, del más antiguo al más actual.

Residencia principal (provincia y país)	Duración (nº de años)	Tamaño*
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		

*Tamaño del municipio de residencia: indicar en la tabla el código que corresponda al tamaño:

1. Menos de 1.000 hab.
2. De 1.000 a 10.000 hab.
3. De 10.000 a 50.000 hab.
4. De 50.000 a 500.000 hab.
5. Más de 500.000 hab.

18. ¿Tiene usted hijos? (no incluya los hijos adoptados)

Sí, ¿cuántos? _____
 No

19. ¿Tiene algún hermano/a (con el que usted comparta al menos un padre o madre biológico)?

Sí
 No
 No sabe

¿Cuántos hermanos? _____ ¿Cuántas hermanas? _____

20. ¿Tiene algún hijo, hermano, ... con alguna discapacidad intelectual?

Sí Indique parentesco Tipo de discapacidad Grado (>33%, <60%, >65%)
 No

IDIOMAS

21. ¿Cuál es la lengua (o lenguas) que usted aprendió en su infancia y que aún puede entender?

- 1. Castellano
- 2. Català
- 3. Euskara
- 4. Galego
- 5. Alemán
- 6. Inglés
- 7. Francés
- 8. Otros (especifique) _____

22. ¿Qué otros idiomas habla o comprende?

- 1. Inglés
- 2. Francés
- 3. Alemán
- 4. Portugués
- 5. Italiano
- 6. Otros (especifique) _____

ESTUDIOS

23. ¿Cuáles son sus estudios oficiales de más alto nivel que ha alcanzado?

- 1. Estudios primarios (graduado escolar)
- 2. Formación Profesional de 1º grado
- 3. Formación Profesional de 2º grado
- 4. Bachillerato Superior (BUP, bachillerato, LOGSE, COU, PREU)
- 5. Diplomatura, arquitectura o ingeniería técnica
- 6. Licenciatura, arquitectura o ingeniería
- 7. Doctorado
- 8. Ninguno

CUESTIONARIO GENEALÓGICO

*Tamaño del municipio de residencia: indicar en la tabla el código que corresponda al tamaño:

- 1. Menos de 1.000 hab.
- 2. De 1.000 a 10.000 hab.
- 3. De 10.000 a 50.000 hab.
- 4. De 50.000 a 500.000 hab.
- 5. Más de 500.000 hab.

		NACIMIENTO			FALLECIMIENTO		
		Lugar (provincia y país)	Tamaño del municipio*	Edad actual	Lugar (provincia y país)	Tamaño del municipio*	Edad de fallecimiento
Padres	Donante						
	Padre						
	Madre						
Abuelos	Abuelo materno						
	Abuela materna						
	Abuelo paterno						
	Abuela paterna						

2 Anexo 2

Centros e investigadores colaboradores participantes en el proyecto PSE IMID-Kit, en la Comisión Clínica de Artritis Reumatoide

CENTRO	CIUDAD	INVESTIGADOR PRINCIPAL
HOSPITAL GUADALAJARA	GUADALAJARA	Jesús Tornero
HOSPITAL CLINIC	BARCELONA	Juan Cañete
HOSPITAL JUAN CANALEJO	CORUÑA	Francisco Blanco
HOSPITAL DEL MAR	BARCELONA	Joan Maymó
HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS	ASTURIAS	Javier Ballina
HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS	MADRID	Benjamín Fernández
HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL	BADALONA	Alejandro Olivé
HOSPITAL CARLOS HAYA	MÁLAGA	Antonio Fernández Nebro
HOSPITAL SANT RAFAEL	BARCELONA	Isabel Rotés
HOSPITAL LA PRINCESA	MADRID	Isidoro González
HOSPITAL MOISES BROGGI	BARCELONA	Hèctor Corominas
HOSPITAL VALL D´ HEBRON	BARCELONA	Sara Marsal

Centros e investigadores colaboradores participantes en el proyecto PSE IMID-Kit, en la Comisión Clínica de Artritis Psoriásica

CENTRO	CIUDAD	INVESTIGADOR PRINCIPAL
HOSPITAL DE BELLVITGE	BARCELONA	Jesús Rodríguez
HOSPITAL DE JEREZ DE LA FRONTERA	CÁDIZ	José Javier Pérez Venegas
HOSPITAL JUAN CANALEJO	A CORUÑA	José Luís Fernández-Sueiro
HOSPITAL INFANTA SOFÍA	MADRID	Santiago Muñoz
HOSPITAL CLÍNIC	BARCELONA	Juan Cañete
HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS	OVIEDO	Rubén Queiró
HOSPITAL PARC TAULÍ	SABADELL	Jordi Gratacós
HOSPITAL VIRGEN DE LA VEGA	SALAMANCA	Carlos Montilla
FUNDACIÓN HOSPITAL ALCORCÓN	MADRID	Pedro Zarco
HOSPITAL MONTE NARANCO	OVIEDO	Juan Carlos Torre-Alonso

Centros e investigadores colaboradores participantes en el proyecto PSE IMID-Kit, en la Comisión Clínica de Lupus Eritematoso Sistémico

CENTRO	CIUDAD	INVESTIGADOR PRINCIPAL
HOSPITAL CARLOS HAYA	MALAGA	Antonio Fernandez Nebro
HOSPITAL DE JEREZ DE LA FRONTERA	CÁDIZ	José Javier Pérez Venegas
HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL	BADALONA	Alejandro Olive
HOSPITAL PUERTA DE HIERRO	MADRID	Jose Luis Andreu
HOSPITAL 12 DE OCTUBRE	MADRID	Patricia Carreira
HOSPITAL DE VALME	SEVILLA	Jose Luis Marengo
HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN	MADRID	Luis Carreño
HOSPITAL GENERAL DE ALICANTE	ALICANTE	Paloma Vela
HOSPITAL MARQUES DE VALDECILLAS	SANTANDER	Ricardo Blanco/Victor Martinez

BIBLIOGRAFÍA

1. El-Gabalawy H, Guenther LC, Bernstein CN. Epidemiology of Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Incidence, Prevalence, Natural History, and Comorbidities. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2010;85(0):2-10.
2. Kuek A, Hazleman BL, Ostor AJK. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgraduate Medical Journal*. 2007;83(978):251-60.
3. Rahman P, Inman RD, El-Gabalawy H, Krause DO. Pathophysiology and pathogenesis of immune-mediated inflammatory diseases: commonalities and differences. *J Rheumatol Suppl*. 2010;85:11-26.(doi):10.3899/jrheum.091462.
4. Baeten D, van Hagen PM. Use of TNF blockers and other targeted therapies in rare refractory immune-mediated inflammatory diseases: evidence-based or rational? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(12):2067-73.
5. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*. 2010;35(1):10-4.
6. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6(8):468-76.
7. Kolfenbach JR, Deane KD, Derber LA, O'Donnell C, Weisman MH, Buckner JH, et al. A prospective approach to investigating the natural history of preclinical rheumatoid arthritis (RA) using first-degree relatives of probands with RA. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;61(12):1735-42.
8. Karlson EW, Deane K. Environmental and Gene-Environment Interactions and Risk of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2012;38(2):405-26.
9. Kurkó J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of Rheumatoid Arthritis — A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2013;45(2):170-9.
10. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
11. Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013;9(3):141-53.
12. Moll JM. "The Leeds Idea": an historical account of the spondylarthritis concept. *Reumatismo*. 2007;59(Suppl 1):13-8.
13. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg 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 & Rheumatism*. 2006;54(1):38-46.
14. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361(9):888-98. doi: 10.1056/NEJMra0707449.
15. Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatología Clínica*. 2011;6:20-4.
16. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Immunology*. 2007;7(6):429-42.
17. Hochberg Marc SA SJ WM, Weisman Michael. *Rheumatology* 5 ed. Mosby, editor. Philadelphia. Mosby 2011.
18. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, et al. Modifying Effect of N-Acetyltransferase 2 Genotype on the Association Between Systemic Lupus Erythematosus and Consumption of Alcohol and Caffeine-Rich Beverages. *Arthritis Care & Research*. 2014;66(7):1048-56.
19. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmunity Reviews*. 2011;11(2):123-31.
20. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(7):668-74.

21. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24.
22. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
23. Reumatologia SEd. Guía de practica clinica para el manejo de pacientes con AR2013: Available from: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/02/GUIPCAR-2016.pdf>.
24. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010;376(9746):1094-108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4.
25. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD006356.
26. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2013;73(3):492-509.
27. Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(4):513-26. doi: 10.1016/j.berh.2010.02.003.
28. Semerano L, Decker P, Clavel G, Boissier MC. Developments with investigational Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25(12):1355-9. doi: 10.080/13543784.2016.1249565. Epub 2016 Oct 31.
29. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):529-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204575. Epub 2014 Jan 8.
30. Rodriguez Lozano C. [Safety of biological therapies: new data from BIOBADASER]. *Reumatol Clin.* 2011;6S3:S1-6.(doi):10.1016/j.reuma.2010.11.009. Epub 1 Mar 3.
31. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1524-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726. Epub 2012 Mar 16.
32. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):415-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204021. Epub 2013 Nov 29.
33. O'Neill T, Silman AJ. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994;8(2):245-61.
34. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3(1):55-78.
35. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoeidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of Autoimmunity.* 2010;34(3):J314-J21.
36. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism.* 2006;54(8):2665-73.
37. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2008;35(7):1354-8. Epub 2008 May 1.

38. Christophers E, Barker J, Griffiths CEM, Daudén E, Milligan G, Molta C, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(5):548-54.
39. Baker JF, Ostergaard M, George M, Shults J, Emery P, Baker DG, et al. Greater body mass independently predicts less radiographic progression on X-ray and MRI over 1-2 years. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1923-8. doi: 10.136/annrheumdis-2014-205544. Epub 2014 Aug 4.
40. Maxwell JR, Gowers IR, Moore DJ, Wilson AG. Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(11):2140-6. doi: 10.1093/rheumatology/keq202. Epub 2010 Jul 28.
41. Lloyd P, Ryan C, Menter A. Psoriatic arthritis: an update. *Arthritis*. 2012;2012:176298.(doi):10.1155/2012/176298. Epub 2012 Oct 17.
42. Eder L, Law T, Chandran V, Shanmugarajah S, Shen H, Rosen CF, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care & Research*. 2011;63(8):1091-7.
43. Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(4):361-70. doi: 10.1097/BOR.000000000000069.
44. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassara E. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(4):300-17. doi: 10.1111/j.756-185X.2010.01540.x.
45. Tan AL, Grainger AJ, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. A high-resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis: are they the same? *Arthritis Rheum*. 2006;54(4):1328-33.
46. McGonagle D, Benjamin M, Tan AL. The pathogenesis of psoriatic arthritis and associated nail disease: not autoimmune after all? *Current Opinion in Rheumatology*. 2009;21(4):340-7.
47. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A. Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014;10(9):531-42.
48. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):233-9. doi: 10.1002/art.24172.
49. Vasey. *Psoriatic arthtopathy*. Grunne & Stratton; 1984.
50. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62(238):127-41.
51. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34(10):1218-27.
52. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum*. 1999;42(6):1080-6.
53. Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(Suppl 1):i77-84. doi: 10.1136/ard.2010.140582.
54. Ruiz-Esquide V, Sanmartí R. Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*. 2012;8(6):342-50.
55. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2012;51(8):1368-77.
56. Baranauskaite A, Raffayova H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic

arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):541-8. doi: 10.1136/ard.2011.152223. Epub 2011 Oct 12.

57. Liang GC, Barr WG. Open trial of leflunomide for refractory psoriasis and psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2001;7(6):366-70.

58. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2004;50(6):1939-50.

59. Mahdi H, Fisher BA, Kallberg H, Plant D, Malmstrom V, Ronnelid J, et al. Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2009;41(12):1319-24. doi: 10.038/ng.480. Epub 2009 Nov 8.

60. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):981-1000. doi: 10.16/j.autrev.2014.07.001. Epub Aug 2.

61. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1387-94. doi: 10.136/ard.2008.094946. Epub 2008 Oct 24.

62. Provost M, Eaton JL, Clowse MEB. Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology.* 2014;26(3):308-14.

63. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KA, Nordvag BY, Koldingsnes W, et al. Fertility in women with chronic inflammatory arthritides. *Rheumatology.* 2011;50(6):1162-7.

64. Tam LS, Li EK, Shang Q, Tomlinson B, Li M, Leung YY, et al. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):705-6. doi: 10.1136/ard.2010.131359. Epub 2010 Jul 20.

65. Ostensen M. Rheumatoid arthritis: The effect of RA and medication on female fertility. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(9):518-9. doi: 10.1038/nrrheum.2014.113. Epub Jul 8.

66. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews.* 2010;9(5):A277-A87.

67. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *The Lancet.* 2014.

68. SER. Estudio EPISER: Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. 2000. Sociedad Española de Reumatología.

69. Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, García de Yébenes MJ, et al. Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología. *Reumatología Clínica.* 2014;10(1):17-24.

70. Torre-Alonso JC, Carmona L, Moreno M, Galíndez E, Babío J, Zarco P, et al. Identification and management of comorbidity in psoriatic arthritis: evidence- and expert-based recommendations from a multidisciplinary panel from Spain. *Rheumatology International.* 2017;37(8):1239-48.

71. Guerra SG, Vyse TJ, Cunninghame Graham DS. The genetics of lupus: a functional perspective. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):211. doi: 10.1186/ar3844.

72. Tey HL, Ee HL, Tan ASL, Theng TS, Wong SN, Khoo SW. Risk factors associated with having psoriatic arthritis in patients with cutaneous psoriasis. *The Journal of Dermatology.* 2010;37(5):426-30.

73. Borchers AT, Naguwa SM, Keen CL, Gershwin ME. The implications of autoimmunity and pregnancy. *Journal of Autoimmunity.* 2010;34(3):J287-J99.

74. Harley JB, Alarcón-Riquelme ME, Criswell LA, Jacob CO, Kimberly RP, Moser KL, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies

- susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA1542 and other loci. *Nature Genetics*. 2008;40(2):204-10.
75. Kariuki SN, Franek BS, Kumar AA, Arrington J, Mikolaitis RA, Utset TO, et al. Trait-stratified genome-wide association study identifies novel and diverse genetic associations with serologic and cytokine phenotypes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R151. doi: 10.1186/ar3101. Epub 2010 Jul 26.
76. Morris DL, Fernando MM, Taylor KE, Chung SA, Nititham J, Alarcon-Riquelme ME, et al. MHC associations with clinical and autoantibody manifestations in European SLE. *Genes Immun*. 2014;15(4):210-7. doi: 10.1038/gene.2014.6. Epub Mar 6.
77. Taylor KE, Chung SA, Graham RR, Ortmann WA, Lee AT, Langefeld CD, et al. Risk alleles for systemic lupus erythematosus in a large case-control collection and associations with clinical subphenotypes. *PLoS Genet*. 2011;7(2):e1001311. doi: 10.1371/journal.pgen.. Epub 2011 Feb 17.
78. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(3):753-63.
79. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(8):2677-86.
80. Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J. Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet*. 2012;90(1):7-24. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.11.029.
81. Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, Dolhain RJ. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1836-41. doi: 10.136/annrheumdis-2014-205383. Epub 2014 May 15.
82. Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse MEB, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(5):376-86.
83. Nelson JL, Koepsell TD, Dugowson CE, Voigt LF, Daling JR, Hansen JA. Fecundity before disease onset in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1993;36(1):7-14.
84. Versini M, Jeandel P-Y, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(9):981-1000.
85. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):772-83. Epub 2006 Sep 22.
86. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease. *Nutrients*. 2012;4(12):1095-119.
87. Soskic S, Stokic E, Isenovic ER. The relationship between vitamin D and obesity. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(6):1197-9. doi: 10.85/03007995.2014.900004. Epub 2014 Mar 18.
88. Yang C-Y, Leung PSC, Adamopoulos IE, Gershwin ME. The Implication of Vitamin D and Autoimmunity: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2013;45(2):217-26.
89. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, Brennan P, Barrett EM, Scott DG, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum*. 1997;40(11):1955-61.
90. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.

91. de Hair MJ, Landewe RB, van de Sande MG, van Schaardenburg D, van Baarsen LG, Gerlag DM, et al. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1654-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202254. Epub 2012 Oct 27.
92. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R133.
93. Lu B, Hiraki LT, Sparks JA, Malspeis S, Chen CY, Awosogba JA, et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014.
94. Lahiri M, Luben RN, Morgan C, Bunn DK, Marshall T, Lunt M, et al. Using lifestyle factors to identify individuals at higher risk of inflammatory polyarthritis (results from the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk and the Norfolk Arthritis Register--the EPIC-2-NOAR Study). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;73(1):219-26.
95. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Vera Kellet C, Lacaille DV, Gladman DD, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):552-6. doi: 10.1093/rheumatology/ker349. Epub 2011 Nov 25.
96. Jon Love T, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(8):1273-7.
97. Nair RP, Ruether A, Stuart PE, Jenisch S, Tejasvi T, Hiremagalore R, et al. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2008;128(7):1653-61. doi: 10.1038/sj.jid.5701255. Epub 2008 Jan 24.
98. Li W, Han J, Qureshi AA. Obesity and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(8):1267-72.
99. Harpoe MC, Basit S, Andersson M, Nielsen NM, Frisch M, Wohlfahrt J, et al. Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *International Journal of Epidemiology*. 2014;43(3):843-55.
100. Vadalacca M, Margiotta DPE, Navarini L, Afeltra A. Leptin in immuno-rheumatological diseases. *Cellular and Molecular Immunology*. 2011;8(3):203-12.
101. Lee YH, Bae S-C, Song GG. Coffee or tea consumption and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2014.
102. Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C. Associations between coffee consumption and inflammatory markers in healthy persons: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(4):862-7.
103. Khan N, Mukhtar H. Tea and health: studies in humans. *Curr Pharm Des*. 2013;19(34):6141-7.
104. Heliovaara M, Aho K, Knekt P, Impivaara O, Reunanen A, Aromaa A. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(8):631-5.
105. Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Merlino L, Mudano AS, Burma M, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(1):83-91.
106. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Grodstein F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3055-60.
107. Li W, Han J, Qureshi AA. No association between coffee and caffeine intake and risk of psoriasis in US women. *Arch Dermatol*. 2012;148(3):395-7. doi: 10.1001/archdermatol.2011.933.
108. Vittecoq O, Lequerré T, Goëb V, Le Loët X, Abdesselam TA, Klemmer N. Smoking and inflammatory diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008;22(5):923-35.

109. Mikuls TR, Sayles H, Yu F, LeVan T, Gould KA, Thiele GM, et al. Associations of cigarette smoking with rheumatoid arthritis in African Americans. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(12):3560-8.
110. Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, Mikuls TR, Mudano AS, Burma M, et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Am J Med*. 2002;112(6):465-71.
111. Hoovestol RA, Mikuls TR. Environmental Exposures and Rheumatoid Arthritis Risk. *Current Rheumatology Reports*. 2011;13(5):431-9.
112. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking Intensity, Duration, and Cessation, and the Risk of Rheumatoid Arthritis in Women. *The American Journal of Medicine*. 2006;119(6):503.e1-.e9.
113. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;69(01):70-81.
114. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJW, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(10):1488-92.
115. Mahdi H, Fisher BA, Källberg H, Plant D, Malmström V, Rönnelid J, et al. Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated α -enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nature Genetics*. 2009;41(12):1319-24.
116. Kallberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Ronnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;70(3):508-11.
117. Criswell LA, Saag KG, Mikuls TR, Cerhan JR, Merlino LA, Lum RF, et al. Smoking interacts with genetic risk factors in the development of rheumatoid arthritis among older Caucasian women. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(9):1163-7.
118. Keenan BT, Chibnik LB, Cui J, Ding B, Padyukov L, Kallberg H, et al. Effect of interactions of glutathione S-transferase T1, M1, and P1 and HMOX1 gene promoter polymorphisms with heavy smoking on the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(11):3196-210.
119. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*. 2010;34(3):J258-J65.
120. Saevarsdottir S, Wedren S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):26-36. doi: 10.1002/art.27758.
121. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, Silman AJ, Thomson W, Symmons D, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):359-69. doi: 10.1002/art.23149.
122. Jin Y, Yang S, Zhang F, Kong Y, Xiao F, Hou Y, et al. Combined effects of HLA-Cw6 and cigarette smoking in psoriasis vulgaris: A hospital-based case-control study in China. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;23(2):132-7.
123. Li W, Han J, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;71(6):804-8.
124. Eder L, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, Chandran V, Rosen CF, Cook RJ, et al. The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;71(2):219-24.

125. Takvorian S, Merola J, Costenbader K. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(6):537-44.
126. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(3):849-57.
127. Ghaussy NO, Sibbitt WL, Jr., Qualls CR. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol*. 2001;28(11):2449-53.
128. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, et al. Cigarette Smoking, Alcohol Consumption, and Risk of Systemic Lupus Erythematosus: A Case-control Study in a Japanese Population. *The Journal of Rheumatology*. 2012;39(7):1363-70.
129. Ghaussy NO, Sibbitt W, Jr., Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1215-21.
130. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta sobre alcohol y drogas en población general en España. 2014. <http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas.htm>.
131. Kallberg H, Jacobsen S, Bengtsson C, Pedersen M, Padyukov L, Garred P, et al. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(2):222-7.
132. Nissen MJ, Gabay C, Scherer A, Finckh A. The effect of alcohol on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(5):1265-72.
133. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, Keenan BT, Chibnik LB, Karlson EW. Alcohol consumption and markers of inflammation in women with preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(12):3554-9.
134. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(10):1488-92. doi: 10.1136/ard.2007.075192. Epub 2008 Apr 15.
135. Scott IC, Tan R, Stahl D, Steer S, Lewis CM, Cope AP. The protective effect of alcohol on developing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2013;52(5):856-67.
136. Cerhan JR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Mikuls TR. Blood transfusion, alcohol use, and anthropometric risk factors for rheumatoid arthritis in older women. *J Rheumatol*. 2002;29(2):246-54.
137. Ricketts JR, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and psoriasis. *Clinics in Dermatology*. 2010;28(6):615-26.
138. Wu S, Cho E, Li WQ, Han J, Qureshi AA. Alcohol Intake and Risk of Incident Psoriatic Arthritis in Women. *The Journal of Rheumatology*. 2015;42(5):835-40.
139. Hardy CJ, Palmer BP, Muir KR, Sutton AJ, Powell RJ. Smoking history, alcohol consumption, and systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(8):451-5.
140. Wang J, Pan H-F, Ye D-Q, Su H, Li X-P. Moderate alcohol drinking might be protective for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2008;27(12):1557-63.
141. Calixto O-J, Anaya J-M. Socioeconomic status. The relationship with health and autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(6):641-54.
142. Bengtsson C. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(11):1588-94.

143. Jin Y, Yang S, Zhang F, Kong Y, Xiao F, Hou Y, 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):132-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02951.x. Epub 2008 Aug 13.
144. Flato B, Lien G, Smerdel A, Vinje O, Dale K, Johnston V, et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J Rheumatol*. 2003;30(2):386-93.
145. Bengtsson C, Berglund A, Serra ML, Nise L, Nordmark B, Klareskog L, et al. Non-participation in EIRA: a population-based case-control study of rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2010;39(4):344-6.
146. Molina E, delRincon I, Restrepo JF, Battafarano DF, Escalante A. Association of socioeconomic status with treatment delays, disease activity, joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2015;7(10):22542.
147. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee K-A, Chandran V, Cook R, et al. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(4):915-23.
148. Alarcón GS, McGwin G, Uribe A, Friedman AW, Roseman JM, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (LUMINA). XVII. Predictors of self-reported health-related quality of life early in the disease course. *Arthritis Care & Research*. 2004;51(3):465-74.
149. Källberg H, Vieira V, Holmqvist M, Hart JE, Costenbader KH, Bengtsson C, et al. Regional differences regarding risk of developing rheumatoid arthritis in Stockholm County, Sweden: results from the Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2013;42(5):337-43.
150. Ramos-Remus C, Sierra-Jimenez G, Skeith K, Aceves-Avila FJ, Russell AS, Offer R, et al. Latitude gradient influences the age of onset in rheumatoid arthritis patients. *Clinical Rheumatology*. 2007;26(10):1725-8.
151. SER SEdR. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. 2009.
152. Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, Dolhain RJ. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis*. 2014;15(205383):2014-205383.
153. Provost M, Eaton JL, Clowse ME. Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(3):308-14. doi: 10.1097/BOR.000000000000058.
154. Harder E, Andersen A-MN, Kamper-Jørgensen M, Skov L. No Increased Risk of Fetal Death or Prolonged Time to Pregnancy in Women with Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014;134(6):1747-9.
155. Teare MD, Knevel R, Morgan MD, Kleszcz A, Emery P, Moore DJ, et al. Allele-dose association of the C5orf30 rs26232 variant with joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2555-61. doi: 10.1002/art.38064.
156. Henes M, Froeschlin J, Taran FA, Brucker S, Rall KK, Xenitidis T, et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels: Fig. 1. *Rheumatology*. 2015;54(9):1709-12.
157. Tiseo BC, Cocuzza M, Bonfá E, Srougi M, Clovis A. Male fertility potential alteration in rheumatic diseases: a systematic review. *International braz j urol*. 2016;42(1):11-21.
158. Saougou I, Markatseli TE, Papagoras C, Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Drosos AA. Fertility in male patients with seronegative spondyloarthropathies treated with infliximab. *Joint Bone Spine*. 2013;80(1):34-7.

159. Carp HJ, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J Autoimmun.* 2012;38(2-3):J266-74. doi: 10.1016/j.jaut.2011.11.016. Epub 2 Jan 27.
160. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Helve T, Leirisalo-Repo M, Julkunen H. Reproductive health in women with systemic lupus erythematosus compared to population controls. *Scandinavian Journal of Rheumatology.* 2009;38(5):375-80.
161. Clowse MEB, Chakravarty E, Costenbader KH, Chambers C, Michaud K. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research.* 2012;64(5):668-74.
162. Ostensen M, Brucato A, Carp H, Chambers C, Dolhain RJEM, Doria A, et al. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2010;50(4):657-64.
163. Symmons DP, Silman AJ. The Norfolk Arthritis Register (NOAR). *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(5 Suppl 31):S94-9.
164. Bengtsson C, Berglund A, Serra ML, Nise L, Nordmark B, Klareskog L, et al. Non-participation in EIRA: a population-based case-control study of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(4):344-6. doi: 10.3109/03009740903501634.
165. Curtis JR, Jain A, Askling J, Bridges SL, Jr., Carmona L, Dixon W, et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40(1):2-14.e1. doi: 0.1016/j.semarthrit.2010.03.003.
166. Michaud K. The National Data Bank for Rheumatic Diseases (NDB). *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5 Suppl 101):S100-S1. Epub 2016 Oct 19.
167. Verstappen SMM, Askling J, Berglund N, Franzen S, Frisell T, Garwood C, et al. Methodological Challenges When Comparing Demographic and Clinical Characteristics of International Observational Registries. *Arthritis Care & Research.* 2015;67(12):1637-45.
168. Hetland ML. DANBIO--powerful research database and electronic patient record. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(1):69-77. doi: 10.1093/rheumatology/keq309.
169. Watson K, Symmons D, Griffiths I, Silman A. The British Society for Rheumatology biologics register. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl 4):iv42-3.
170. Theander E, Husmark T, Alenius GM, Larsson PT, Teleman A, Geijer M, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):407-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201972. Epub 2013 Jan 25.
171. Lapadula G, Ferraccioli G, Ferri C, Punzi L, Trotta F. GISEA: an Italian biological agents registry in rheumatology. *Reumatismo.* 2011;63(3):155-64.
172. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, Gordon C, et al. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research.* 2010;62(6):881-7.
173. Cervera R. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: Lessons from the "Euro-Lupus Project". *Autoimmunity Reviews.* 2006;5(3):180-6.
174. Cervera R, Khamashta M, Hughes G. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus.* 2009;18(10):869-74.
175. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH, Bonfa E, Caeiro F, Sato E, et al. Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus.* 2015;24(6):536-45. doi: 10.1177/0961203314567753. Epub 2015 Feb 18.
176. Maynard JW, Fang H, Petri M. Low Socioeconomic Status Is Associated with Cardiovascular Risk Factors and Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology.* 2012;39(4):777-83.

177. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(1):88-95.
178. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology*. 2008;47(7):1088-92.
179. Collantes E, Zarco P, Munoz E, Juanola X, Mulero J, Fernandez-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology*. 2007;46(8):1309-15.
180. Jiang X, Sandberg MEC, Saevarsdottir S, Klareskog L, Alfredsson L, Bengtsson C. Higher education is associated with a better rheumatoid arthritis outcome concerning for pain and function but not disease activity: results from the EIRA cohort and Swedish rheumatology register. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17(1).
181. Albrecht K, Richter A, Callhoff J, Huscher D, Schett G, Strangfeld A, et al. Body mass index distribution in rheumatoid arthritis: a collaborative analysis from three large German rheumatoid arthritis databases. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1).
182. Rathbun AM, Harrold LR, Reed GW. Temporal associations between the different domains of rheumatoid arthritis disease activity and the onset of patient-reported depressive symptoms. *Clinical Rheumatology*. 2014;34(4):653-63.
183. Ørnbjerg LM, Østergaard M, Bøyesen P, Krogh NS, Thormann A, Tarp U, et al. Impact of tumour necrosis factor inhibitor treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis patients in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(1):57-63.
184. Jawaheer D, Olsen J, Hetland ML. Sex Differences in Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Early and Established Rheumatoid Arthritis -- Results from the DANBIO Registry. *The Journal of Rheumatology*. 2011;39(1):46-53.
185. CDC. Overweight & Obesity. [updated 2016. [Fecha de consulta: Junio 2017]. Disponible en: www.cdc.gov/obesity/adult/data].
186. Lahiri M, Morgan C, Symmons DPM, Bruce IN. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure? *Rheumatology*. 2011;51(3):499-512.
187. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2013;65(1):71-7.
188. Jawaheer D, Olsen J, Lahiff M, Forsberg S, Lahteenmaki J, da Silveira IG, et al. Gender, body mass index and rheumatoid arthritis disease activity: results from the QUEST-RA Study. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4):454-61. Epub 2010 Aug 30.
189. Garcia-Poma A, Segami MI, Mora CS, Ugarte MF, Terrazas HN, Rhor EA, et al. Obesity is independently associated with impaired quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(11):1831-5. Epub 2007 Mar 6.
190. Sandberg MEC, Bengtsson C, Källberg H, Wesley A, Klareskog L, Alfredsson L, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(11):2029-33.
191. Javier Aranceta-Bartrina CP-R, Goiuri Alberdi-Arestib, Natalia Ramos-Carrera, Sonia Lazaro-Masedof. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la poblacion adulta española(25-64 años) 2014-2015: estudio ENPE. *Revista española de cardiología*. 2016;69(6):579-87.
192. World Health Organization. Physical activity. [updated 2017. Fecha de consulta [Junio 2017]. Disponible en www.who.int/topics/physical_activity].

193. Demmelmaier I, Bergman P, Nordgren B, Jensen I, Opava CH. Current and Maintained Health-Enhancing Physical Activity in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Arthritis Care & Research*. 2013;65(7):1166-76.
194. Cooney JK, Law R-J, Matschke V, Lemmey AB, Moore JP, Ahmad Y, et al. Benefits of Exercise in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Aging Research*. 2011;2011:1-14.
195. Eurenus E, Stenström CH. Physical activity, physical fitness, and general health perception among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2005;53(1):48-55.
196. Ekdahl C, Broman G. Muscle strength, endurance, and aerobic capacity in rheumatoid arthritis: a comparative study with healthy subjects. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(1):35-40.
197. Aragonés Clemente MTFN, Pablo ; Ley Vega de Seoane, Victoria. Actividad física y prevalencia de patologías en la población española. Madrid2014 [updated 2015, citado septiembre 2016]; Available from: <https://sede.educacion.gob.es/publiventa/d/21268/19/1>.
198. Fenton SAM, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Kitas GD, Duda JL, Rouse PC, Yu C-a, et al. Sedentary behaviour is associated with increased long-term cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis independently of moderate-to-vigorous physical activity. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017;18(1).
199. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Frisch M. Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study. *J Rheumatol*. 2006;33(6):1069-74. Epub 2006 Apr 15.
200. Bankhead C, Silman A, Barrett B, Scott D, Symmons D. Incidence of rheumatoid arthritis is not related to indicators of socioeconomic deprivation. *J Rheumatol*. 1996;23(12):2039-42.
201. [updated Instituto Nacional de Estadística. INE [en línea]. [Fecha de consulta: junio 2017]. Disponible en: www.ine.es].
202. Andersson ML, Bergman S, Soderlin MK. The Effect of Socioeconomic Class and Immigrant Status on Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: Data from BARFOT, a Multi-Centre Study of Early RA. *Open Rheumatol J*. 2013;7:105-11.(doi):10.2174/1874312901307010105. eCollection 2013.
203. Han C, Smolen J, Kavanaugh A, St Clair EW, Baker D, Bala M. Comparison of employability outcomes among patients with early or long-standing rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(4):510-4. doi: 10.1002/art.23541.
204. Boonen A, Severens JL. The burden of illness of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(Suppl 1):S3-8. doi: 10.1007/s10067-010-1634-9. Epub 2011 Feb 26.
205. Geuskens GA, Burdorf A, Hazes JM. Consequences of rheumatoid arthritis for performance of social roles--a literature review. *J Rheumatol*. 2007;34(6):1248-60. Epub 2007 Apr 1.
206. Alphabet. Hábitos de movilidad de los españoles2016.
207. Pikwer M, Orellana C, Källberg H, Pikwer A, Turesson C, Klareskog L, et al. Parity influences the severity of ACPA-negative early rheumatoid arthritis: a cohort study based on the Swedish EIRA material. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17(1).
208. Ince-Askan H, Dolhain RJ. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(4-5):580-96. doi: 10.1016/j.berh.2015.07.001. Epub Sep 14.
209. INE INdE. España en cifras 20172017.
210. Juul S, Karmaus W, Olsen J. Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. The European Infertility and Subfecundity Study Group. *Hum Reprod*. 1999;14(5):1250-4.
211. Brouwer J, Fleurbaaij R, Hazes JMW, Dolhain R, Laven JSE. Subfertility in Women With Rheumatoid Arthritis and the Outcome of Fertility Assessments. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(8):1142-9. doi: 10.002/acr.23124. Epub 2017 Jun 26.

212. café Fed. Hábitos de consumo de café en la población española. MadridSF [Citado 2017]; Available from: <http://www.federacioncafe.com/index.php/datos-del-sector-fec/habitos-de-consumo>.
213. Pedersen M, Jacobsen S, Garred P, Madsen HO, Klarlund M, Svejgaard A, et al. Strong combined gene–environment effects in anti–cyclic citrullinated peptide–positive rheumatoid arthritis: A nationwide case–control study in Denmark. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(5):1446-53.
214. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, Olsen SF, Tjønneland AM, Frisch M. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1249-52.
215. Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, Norris JM, et al. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: Findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *Journal of Autoimmunity*. 2012;39(4):259-71.
216. Neshar G, Mates M, Zevin S. Effect of caffeine consumption on efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):571-2.
217. Benito-Garcia E, Heller JE, Chibnik LB, Maher NE, Matthews HM, Bilics JA, et al. Dietary caffeine intake does not affect methotrexate efficacy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33(7):1275-81.
218. Di Giuseppe D, Alfredsson L, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: a population based cohort study. *Bmj*. 2012;345:e4230.(doi):10.1136/bmj.e4230.
219. MinisteriodeSanidad. Estadística sobre alcohol, tabaco y drogas ilegales en España2015.
220. Poole CD, Lebmeier M, Ara R, Rafia R, Currie CJ. Estimation of health care costs as a function of disease severity in people with psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology*. 2010;49(10):1949-56.
221. Højgaard P, Glinborg B, Hetland ML, Hansen TH, Lage-Hansen PR, Petersen MH, et al. Association between tobacco smoking and response to tumour necrosis factor α inhibitor treatment in psoriatic arthritis: results from the DANBIO registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(12):2130-6.
222. Højgaard P, Glinborg B, Kristensen LE, Gudbjornsson B, Love TJ, Dreyer L. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- α inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology*. 2016;55(12):2191-9.
223. Lindqvist UR, Alenius GM, Husmark T, Theander E, Holmstrom G, Larsson PT. The Swedish early psoriatic arthritis register-- 2-year followup: a comparison with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(4):668-73. Epub 2008 Feb 15.
224. Scire CA, Caporali R, Sarzi-Puttini P, Frediani B, Di Franco M, Tincani A, et al. Drug survival of the first course of anti-TNF agents in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis: analysis from the MonitorNet database. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6):857-63. Epub 2013 Aug 26.
225. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al. Clinical Characteristics, Disease Activity, and Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients With Dactylitis or Enthesitis: Results From the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care & Research*. 2017.
226. Gross RL, Schwartzman-Morris JS, Krathen M, Reed G, Chang H, Saunders KC, et al. A Comparison of the Malignancy Incidence Among Patients With Psoriatic Arthritis and Patients With Rheumatoid Arthritis in a Large US Cohort. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(6):1472-81.
227. Mease PJ, Collier DH, Saunders KC, Li G, Kremer JM, Greenberg JD. Comparative effectiveness of biologic monotherapy versus combination therapy for patients with psoriatic

arthritis: results from the Corrona registry. *RMD Open*. 2015;1(1):e000181. doi: 10.1136/rmdopen-2015-. eCollection 2015.

228. Dhir V, Aggarwal A. Psoriatic Arthritis: a Critical Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2012;44(2):141-8.

229. Schmajuk G, Miao Y, Yazdany J, Boscardin WJ, Daikh DI, Steinman MA. Identification of Risk Factors for Elevated Transaminases in Methotrexate Users Through an Electronic Health Record. *Arthritis Care & Research*. 2014;66(8):1159-66.

230. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(5):813-7.

231. Galíndez E, Carmona L. ¿Se asocia la obesidad en la artritis psoriásica a una menor respuesta terapéutica y más efectos adversos con el tratamiento de fondo? *Reumatología Clínica*. 2016;12(6):307-12.

232. Radner H, Lesperance T, Accortt NA, Solomon DH. Incidence and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors Among Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, or Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(10):1510-8. doi: 10.002/acr.23171. Epub 2017 Sep 7.

233. Mok CC, Ko GT, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):195-202. doi: 10.1002/acr.20363.

234. Roger-Silva D, Natour J, Moreira E, Jennings F. A resistance exercise program improves functional capacity of patients with psoriatic arthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):389-95. doi: 10.1007/s10067-017-3917-x. Epub 2017 Nov 28.

235. O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Physical activity in spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):393-404. doi: 10.1007/s00296-014-3141-9. Epub 2014 Oct 10.

236. Do YK, Lakhani N, Malhotra R, Halstater B, Theng C, Østbye T. Association between psoriasis and leisure-time physical activity: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of Dermatology*. 2015;42(2):148-53.

237. Frankel HC, Han J, Li T, Qureshi AA. The Association Between Physical Activity and the Risk of Incident Psoriasis. *Archives of Dermatology*. 2012;148(8).

238. Casals-Sánchez JL, García De Yébenes Prous MJ, Descalzo Gallego MÁ, Barrio Olmos JM, Carmona Ortells L, Hernández García C. Características de los pacientes con espondiloartritis seguidos en unidades de reumatología en España. Estudio emAR II. *Reumatología Clínica*. 2012.

239. Gudu T, Etcheto A, de Wit M, Heiberg T, Maccarone M, Balanescu A, et al. Fatigue in psoriatic arthritis – a cross-sectional study of 246 patients from 13 countries. *Joint Bone Spine*. 2016;83(4):439-43.

240. Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcchia M, Grassi W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:25.(doi):10.1186/477-7525-7-25.

241. Verstappen SMM, Watson KD, Lunt M, McGrother K, Symmons DPM, Hyrich KL. Working status in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 2010;49(8):1570-7.

242. Boggs RL, Karpati S, Li W, Williams T, Pedersen R, Mallbris L, et al. Employment is maintained and sick days decreased in psoriasis/psoriatic arthritis patients with etanercept treatment. *BMC Dermatol*. 2014;14:14.(doi):10.1186/471-5945-14-14.

243. Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, Soldal DM, Hansen IJW, Sokka T, et al. A Comparison of Disease Burden in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0123582.

244. Mouyis MA, Thornton CC, Williams D, Giles IP. Pregnancy Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2017;44(1):128-9. doi: 10.3899/jrheum.160929.
245. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(3):428-34.
246. Swanson DL, Barnes SA, Mengden Koon SJ, el-Azhary RA. Caffeine consumption and methotrexate dosing requirement in psoriasis and psoriatic arthritis. *Int J Dermatol*. 2007;46(2):157-9.
247. Vali A, Asilian A, Khalesi E, Khoddami L, Shahtalebi M, Mohammady M. Evaluation of the efficacy of topical caffeine in the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2005;16(4):234-7. doi: 10.1080/09546630510011801.
248. Queiro R, Canete JD. Impact of cardiovascular risk factors on the achievement of therapeutic goals in psoriatic arthritis: is there any association? *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):661-6. doi: 10.1007/s10067-018-4004-7. Epub 2018 Jan 29.
249. Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, Alenius GM, Larsson PT, Teleman A, et al. The Swedish Early Psoriatic Arthritis Registry 5-year Followup: Substantial Radiographic Progression Mainly in Men with High Disease Activity and Development of Dactylitis. *The Journal of Rheumatology*. 2015;42(11):2110-7.
250. Kaine J, Song X, Kim G, Hur P, Palmer JB. Higher Incidence Rates of Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis Compared with the General Population Using U.S. Administrative Claims Data. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;25:1-11.
251. Carli C. Trends in disease modifying antirheumatic drug prescription in early rheumatoid arthritis are influenced more by hospital setting than patient or disease characteristics. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(8):1102-5.
252. Sørensen J, Hetland ML. Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(3):e12-e.
253. Labitigan M, Bahçe-Altuntas A, Kremer JM, Reed G, Greenberg JD, Jordan N, et al. Higher Rates and Clustering of Abnormal Lipids, Obesity, and Diabetes Mellitus in Psoriatic Arthritis Compared With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2014;66(4):600-7.
254. Dubreuil M, Rho YH, Man A, Zhu Y, Zhang Y, Love TJ, et al. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatology*. 2013;53(2):346-52.
255. Nas K, Karkucak M, Durmus B, Karatay S, Capkin E, Kaya A, et al. Comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with rheumatoid arthritis and psoriasis. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(8):873-9. doi: 10.1111/756-185X.12580. Epub 2015 Jul 14.
256. Isenberg DA, Gladman D. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group--origins and outcomes. *Lupus*. 2001;10(5):375-7. doi: 10.1191/096120301676101377.
257. Rúa-Figueroa Í, Richi P, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al. Comprehensive Description of Clinical Characteristics of a Large Systemic Lupus Erythematosus Cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) With Emphasis on Complete Versus Incomplete Lupus Differences. *Medicine*. 2015;94(1):e267.
258. Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al. Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine*. 2015;94(29):e1183.
259. Petri M, Purvey S, Fang H, Magder LS. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: The Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(12):4021-8.

260. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine*. 2004;83(1):1-17.
261. Borges MC, dos Santos Fde M, Telles RW, Lanna CC, Correia MI. Nutritional status and food intake in patients with systemic lupus erythematosus. *Nutrition*. 2012;28(11-12):1098-103. doi: 10.16/j.nut.2012.01.015. Epub Aug 14.
262. Katz P, Gregorich S, Yazdany J, Trupin L, Julian L, Yelin E, et al. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):261-8. doi: 10.1002/acr.20343.
263. Oeser A, Chung CP, Asanuma Y, Avalos I, Stein CM. Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3651-9. doi: 10.1002/art.21400.
264. Chaiamnuay S, Bertoli AM, Fernandez M, Apte M, Vila LM, Reveille JD, et al. The impact of increased body mass index on systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA XLVI) [corrected]. *J Clin Rheumatol*. 2007;13(3):128-33. doi: 10.1097/RHU.0b013e3180645865.
265. Versini M, Tiosano S, Comaneshter D, Shoenfeld Y, Cohen AD, Amital H. Smoking and obesity in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *European Journal of Clinical Investigation*. 2017;47(6):422-7.
266. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3159-67. doi: 10.1002/art.11296.
267. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(5):291-302.
268. Costenbader KH, Wright E, Liang MH, Karlson EW. Cardiac risk factor awareness and management in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2004;51(6):983-8.
269. Mancuso CA, Perna M, Sargent AB, Salmon JE. Perceptions and measurements of physical activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(3):231-42. doi: 10.1177/0961203310383737. Epub 2010 Dec 23.
270. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2074-82. doi: 10.1136/ard.2010.130476. Epub 2010 Aug 19.
271. Eriksson K, Svenungsson E, Karreskog H, Gunnarsson I, Gustafsson J, Möller S, et al. Physical activity in patients with systemic lupus erythematosus and matched controls. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2012;41(4):290-7.
272. Sutcliffe N, Clarke AE, Gordon C, Farewell V, Isenberg DA. The association of socio-economic status, race, psychosocial factors and outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(11):1130-7.
273. Pisoni CN, Munoz SA, Tamborenea MN, Garcia M, Curti A, Cappuccio A, et al. Work disability in Argentinian patients with systemic lupus erythematosus is prevalent and it is due to ethnic, socioeconomic and disease-related factors. *Int J Rheum Dis*. 2018;2(10):13269.
274. George A, Wong-Pak A, Peschken CA, Silverman E, Pineau C, Smith CD, et al. Influence of Education on Disease Activity and Damage in Systemic Lupus Erythematosus: Data From the 1000 Canadian Faces of Lupus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(1):124-32. doi: 10.1002/acr.22922. Epub 2016 Nov 21.

275. Cheng Y, Li M, Zhao J, Ye Z, Li C, Li X, et al. Chinese SLE Treatment and Research Group (CSTAR) registry:VIII. Influence of socioeconomic and geographical variables on disease phenotype and activity in Chinese patients with SLE. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(3):716-24. doi: 10.1111/756-185X.13057. Epub 2017 Mar 13.
276. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Julkunen H. Education, employment, absenteeism, and work disability in women with systemic lupus erythematosus. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2014;44(2):157-62.
277. Bultink IE, Turkstra F, Dijkmans BA, Voskuyl AE. High prevalence of unemployment in patients with systemic lupus erythematosus: association with organ damage and health-related quality of life. *J Rheumatol*. 2008;35(6):1053-7. Epub 2008 Mar 15.
278. Bertoli AM, Fernandez M, Alarcon GS, Vila LM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort LUMINA (XLI): factors predictive of self-reported work disability. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):12-7. doi: 0.1136/ard.2006.055343. Epub 2006 Jun 30.
279. Partridge AJ, Karlson EW, Daltroy LH, Lew RA, Wright EA, Fossel AH, et al. Risk factors for early work disability in systemic lupus erythematosus: results from a multicenter study. *Arthritis Rheum*. 1997;40(12):2199-206. doi: 10.1002/529-0131(199712)40:12<2199::AID-ART13>3.0.CO;2-9.
280. Baker K, Pope J. Employment and work disability in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Rheumatology*. 2008;48(3):281-4.
281. Jawaheer D, Zhu JL, Nohr EA, Olsen J. Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1517-21. doi: 10.002/art.30327.
282. Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1195-9. doi: 10.3899/jrheum.081194. Epub 2009 May 15.
283. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramon E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1011-8. doi: 10.136/annrheumdis-2013-204838. Epub 2014 Jan 24.
284. Formica MK, Palmer JR, Rosenberg L, McAlindon TE. Smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1222-6.
285. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study in a Japanese population. *J Rheumatol*. 2012;39(7):1363-70. doi: 10.3899/jrheum.111609. Epub 2012 May 15.
286. Barbhaiya M, Lu B, Sparks JA, Malspeis S, Chang S-C, Karlson EW, et al. Influence of Alcohol Consumption on the Risk of Systemic Lupus Erythematosus Among Women in the Nurses' Health Study Cohorts. *Arthritis Care & Research*. 2017;69(3):384-92.