ISSN electrónico: 2445-1355
DOI: https://doi.org/10.14201/fj2022721928

EFECTO DEL CONSUMO DE TABACO EN LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES: METAANÁLISIS

Effect of Tobacco Use on Inflammatory Bowel Diseases: Meta-analysis

Cira DIEZ[1]; María José FERNÁNDEZ-GÓMEZ[2]; Javier MARTÍN-VALLEJO[3]

[1] Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca.

[2] Departamento de Estadística. Facultad de Biología. Universidad de Salamanca. IBSAL.

[3] Departamento de Estadística. Facultad de Enfermería. Universidad de Salamanca. IBSAL.

jmv@usal.es

RESUMEN: La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son los dos principales tipos de enfermedad inflamatoria intestinal y afectan de manera crónica e inmunomediada al tubo digestivo. Surgen por la interacción del sistema inmune y la microbiota intestinal con factores genéticos y ambientales, siendo el tabaco uno de los más influyentes. Debido a una confusión en la bibliografía, se evalúa si existe un efecto real del tabaquismo en estas enfermedades mediante un metaanálisis. Se realizó una búsqueda en PubMed y Google Académico y se calculó un OR combinado, partiendo del modelo de efectos fijos, de los estudios que cumplieron los criterios de inclusión marcados. Nuestros resultados confirman que el tabaco es un factor protector para la colitis ulcerosa con OR combinados significativos estadísticamente y similares a los de otros metaanálisis realizados anteriormente. Sin embargo, la asociación del tabaco como factor de riesgo para la enfermedad de Crohn no está tan clara, debido a que los OR combinados obtenidos son no significativos o están cerca de la no significación y son más pequeños que en otros metaanálisis, aunque sí se detectó que debería ser analizada en estudios futuros.

Palabras clave: tabaquismo; tabaco; enfermedad inflamatoria intestinal; colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn; estudio de casos y controles.

ABSTRACT: Ulcerative colitis and Crohn's disease are the two main types of inflammatory bowel disease and affect the gastrointestinal tract in a chronic and immune-mediated manner. They arise from the interaction of the immune system and the intestinal microbiota with genetic and environmental factors, being tobacco one of the most influential. Due to confusion in the literature, a meta-analysis was carried out to evaluate whether there is a real effect of smoking in these diseases. Research was conducted in PubMed and Google Scholar and a combined OR was calculated, based on the fixed effects model, of the studies which met the established inclusion criteria. Our results confirm that smoking is a protective factor for ulcerative colitis with statistically significant combined ORs, similar to those of other previously performed meta-analyses. Nevertheless, the association of smoking as a risk factor for Crohn's disease is not so clear, due to the fact that the combined ORs obtained are not significant or are close to non-significant and are smaller than in other meta-analyses, although we did detect that it should be analyzed in forthcoming studies.

Keywords: smoking; tobacco; inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; Crohn's disease; case-control study.

1. Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad crónica, inmunomediada, que afecta al tubo digestivo. Los dos tipos principales son la colitis ulcerosa (CU), que cursa con una inflamación de la mucosa del colon, comenzando en el recto y extendiéndose hacia los segmentos proximales de manera continua, y la enfermedad de Crohn (EC), que puede comprometer cualquier tramo del tubo digestivo, el íleon más frecuentemente, de forma transmural y discontinua. Alternan períodos de inactividad con períodos de crisis durante los cuales se presentan los síntomas. Algunos de ellos son diarrea (característica de la CU asociada con sangre y/o mucosidad), dolor abdominal (principalmente en la EC), pérdida de peso, fiebre, fatiga y síntomas rectales en caso de afectación del recto. En la EC son habituales plicomas, fisuras y/o fístulas con o sin abscesos. Ambas pueden cursar con manifestaciones extraintestinales, sobre todo articulares, cutáneas u oculares (Gompertz y Sedano, 2019).

Es de etiología multifactorial y compleja en la que participa el sistema inmune central, que mantiene un equilibrio entre las respuestas inmunes innatas y adaptativas, con complejas interacciones con la microbiota intestinal. Su interacción con factores genéticos y ambientales puede romper este equilibrio, conduciendo a una inflamación intestinal descontrolada (Silva *et al*., 2019). Uno de los factores ambientales que más influencia y pruebas sólidas tiene es el tabaquismo, que puede aumentar el riesgo de padecer EC y empeora su evolución clínica o tener un efecto protector para la CU.

Debido a la confusión existente en la bibliografía sobre la asociación entre el tabaco y las EII (Thomas *et al*., 2000) se ha realizado un metaanálisis. Este consiste en una revisión y síntesis cuantitativa de estudios relacionados, pero independientes, de manera que se aumenta la potencia del estudio para detectar un tamaño del efecto global. El objetivo principal de este trabajo es estudiar el efecto del tabaquismo sobre la EC y la CU mediante un metaanálisis. Además, se pretende explorar las posibles fuentes de heterogeneidad que pueden presentarse, así como el sesgo de publicación.

2. Materiales y métodos

2.1. *Búsqueda*

Se han utilizado los motores de búsqueda PubMed, que reúne la mayoría de las publicaciones clínicas, y Google Académico, por su gran extensión de búsqueda. No se aplicó restricción de años, pero sí de idioma a español o inglés, para identificar estudios observacionales, especialmente de cohortes o de casos y controles, que estudiasen los efectos del tabaquismo en la CU y la EC. En la búsqueda se utilizaron las palabras clave *smoking, tobacco, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, case-control study* y *cohort study*, combinándolas con los operadores booleano *AND* y *OR (y los correspondientes términos en español).* Además, debido al número tan elevado de artículos encontrados en Google Académico, se añadió *allintitle* para una búsqueda más restringida.

Los criterios de inclusión definidos fueron que los estudios solo incluyan el tabaquismo como factor de riesgo en adultos; que aparezcan las condiciones de fumador, no fumador y exfumador, así como información suficiente para calcular el odds-ratio.

2.2. *Codificación de los estudios*

Se definieron a priori posibles factores causantes de la presencia de heterogeneidad entre los estudios. Estos factores son: género (%), edad (media), etnia y año de publicación.

2.3. *Métodos estadísticos*

Para la integración de los resultados obtenidos de los artículos elegidos se parte del modelo de efectos fijos, ya que no se pretende extrapolar las estimaciones obtenidas a estudios futuros o no recuperados. Este modelo parte de la hipótesis de que todos los OR obtenidos de los artículos estiman un único OR poblacional.

El tamaño del efecto elegido ha sido el OR debido a que las variables estudiadas eran cualitativas y el diseño de todos los estudios eran casos-controles. Para los análisis se ha utilizado la transformación logarítmica natural de los OR. El estimador Mantel-Haenszel ha sido aplicado en la integración de los resultados.

Para contrastar la presencia de heterogeneidad se ha utilizado el test Q de Cochran. Debido a su baja potencia, se ha utilizado el coeficiente I^2, que mide el porcentaje de variabilidad debida a los estudios. Si el valor de I^2 es elevado indica una alta presencia de heterogeneidad.

Para detectar las causas de la heterogeneidad se han utilizado métodos gráficos como el gráfico de Baujat y el gráfico radial. También se han utilizado métodos cuantitativos como la metaregresión y la metapartición para detectar factores o covariables que pueden explicar esa heterogeneidad. En la metapartición se descompone la suma de cuadrados del test Q en una suma de cuadrados entre los grupos definidos por el factor y la suma de cuadrados dentro de los grupos. De manera que si la suma de cuadrados entre los grupos es grande y significativa nos indica que no hay una única población de estudios, sino varias.

Para la detección del sesgo de publicación se ha utilizado el método gráfico del embudo con las bandas de significación y el test de Egger.

Se ha establecido un nivel de confianza del 95 % para la elaboración de los intervalos de confianza y un nivel de significación de 0,05 para detectar heterogeneidad.

El software elegido para realizar los métodos estadísticos ha sido el plugin EZR de R Commander bajo el entorno de R.

3. Resultados

Se encontraron 1066 artículos, pero solo trece cumplieron todos los criterios de inclusión fijados. El artículo 6 lo consideramos como 3 estudios porque aparecían datos diferentes para tres países, por lo que 15 examinaron la relación entre la CU y el tabaquismo, mientras que 10 examinaron la relación entre la EC y el tabaquismo.

3.1. *Resultados para colitis ulcerosa*

Al realizar la integración de fumadores frente a no fumadores, se detecta una heterogeneidad significativa debida a la diferencia entre estudios (I^2 = 45,3 %, p-valor = 0,03).

En el caso del año no se ha detectado influencia sobre la heterogeneidad (p-valor = 0,237) y tampoco en la etnia (p-valor = 0,72) (Figura 1). El género y la edad no pudieron ser analizados por falta de información en los estudios. Para cada etnia el p-valor es no significativo en asiáticos y judíos por lo que los estudios son homogéneos, pero los caucásicos sí presentan una heterogeneidad significativa.

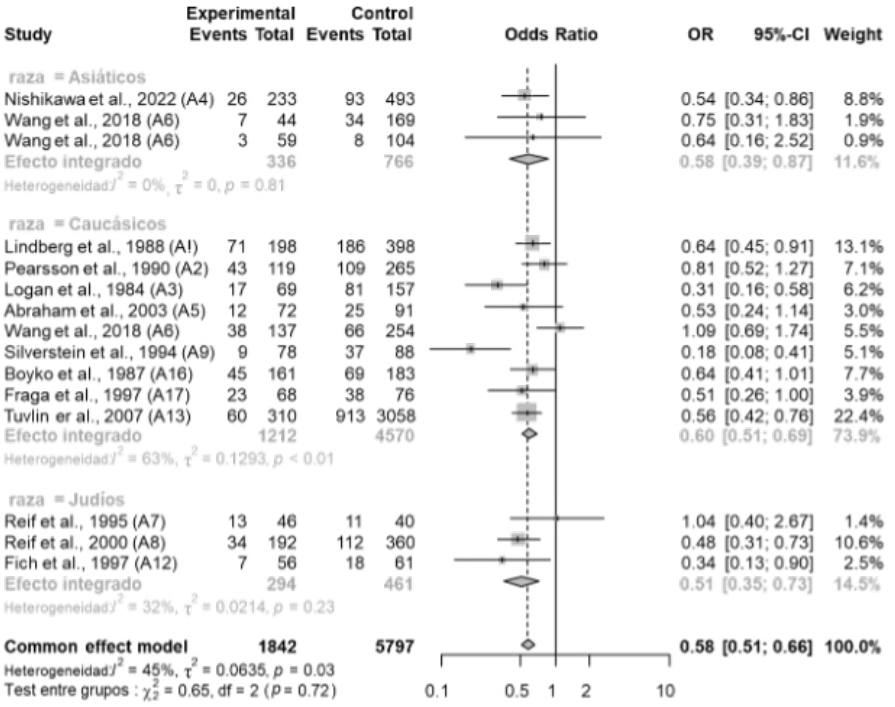
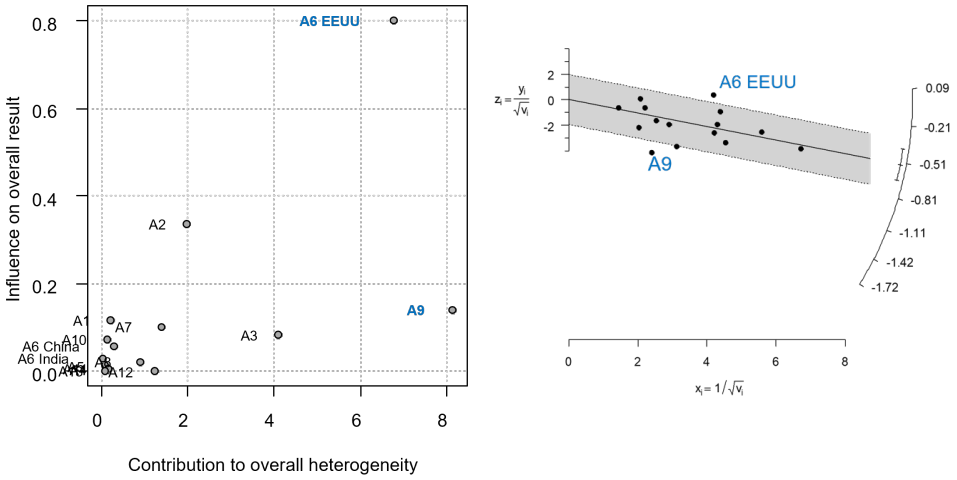


Figura 1. Forest plot de las diferentes etnias en la integración de fumadores frente no fumadores para colitis ulcerosa. I^2 es el porcentaje de variabilidad debida a los estudios, t^2 indica la varianza entre grupos y el "test entre grupos" indica la suma de cuadrados entre estudios. El cuadrado representa el OR para cada artículo, es proporcional a la ponderación del estudio y las líneas sobre cada uno su intervalo de confianza. El rombo representa el OR global y sus vértices horizontales su intervalo de confianza. La línea vertical continua corresponde al OR igual a 1 y la discontinua el OR integrado global .

Dado que no se ha explicado la heterogeneidad por el año y la etnia, se ha medido la influencia de cada estudio particular en el tamaño del efecto global. Los gráficos *baujat plot* y *radial plot* (Figura 2A y B respectivamente) nos indican que hay dos estudios que son los que más aportan a la heterogeneidad detectada (A9 y A6 EEUU).



A B

Figura 2. Gráficos de Baujat (A) y radial (B) en la integración fumadores frente no fumadores para colitis ulcerosa.

Se elimina el estudio A6 EEUU por ser el más influyente, y al realizar una nueva integración se obtiene un valor I^2 del 29 % y un p-valor = 0,15, apareciendo así homogeneidad y un efecto protector significativo del tabaquismo con un OR integrado de 0,55 (IC al 95 %: 0,48-0,63) (Figura 3A).

En los casos de fumadores frente a exfumadores (I^2 = 69 %; p-valor < 0,01) y no fumadores frente exfumadores (I^2 = 56 %; p-valor < 0,01) se eliminan los estudios A6 EEUU y A13 (que comparan con controles simulados) que contribuyen a la heterogeneidad, obteniéndose un valor de I^2 = 32 y p-valor = 0,13 e I^2 = 24 % y p-valor = 0,20, respectivamente. Se comprueba que fumar es todavía más protector frente a exfumadores con un OR global de 0,31 ($IC_{9\,5\%}$: 0,25-0,38) (Figura 2A) y no fumar también es factor protector frente a exfumar, pero con menos intensidad que fumar, con un OR global de 0,59 ($IC_{95\,\%}$: 0,51-0,69) (Figura 3A).

3.2. *Resultados para enfermedad de Crohn*

Al realizar la integración de fumadores frente a no fumadores, se detecta una heterogeneidad significativa debida a la diferencia entre estudios (I^2 = 72 %; p-valor < 0,01). Hemos encontrado también un mayor número de artículos que presentan heterogeneidad en comparación con la CU.

La metaregresión con los años ha sido significativa con una tendencia a reducirse la magnitud del OR con el paso del tiempo *(p-valor = 0,015).*

Al comprobar si es debida a las etnias, se observa un p-valor asignado a la suma de cuadrados entre estudios de 0,05, al límite de la significación y grandes diferencias entre ellas. Los asiáticos muestran un factor protector no significativo, el tamaño del efecto para los judíos no llega a ser de riesgo y tampoco es significativo. Los caucásicos sí presentan un efecto de riesgo significativo y también significativo para heterogeneidad. Esta se analiza mediante el gráfico *baujat* y vemos que los estudios A2 y A6 EEUU son muy influyentes y presentan una gran contribución.

Se eliminan y se vuelve a segmentar por etnia, obteniéndose un p-valor = 0,07, también cerca de la significación.

En la integración de fumadores frente a exfumadores, se elimina el estudio de la India por ausencia de exfumadores y también se observa una heterogeneidad debida a la etnia, tanto en caucásicos como en judíos, siendo los artículos A6 EEUU y A7 los causantes. Al eliminarlos obtenemos homogeneidad entre grupos, pero el p-valor asignado a la suma de cuadrados entre estudios sigue siendo significativo. Lo mismo ocurre en la integración no fumadores frente exfumadores, pero en este caso solo presentaban heterogeneidad en el grupo los caucásicos y se elimina el A6 EEUU.

A nivel global, fumar aparece como factor de riesgo tanto frente a no fumar como a exfumar con un OR combinado de 1,18 ($IC_{95\ \%}$: 1,01-1,39) y 1,48 ($IC_{95\ \%}$: 1,19-1,85), respectivamente; y no fumar frente a exfumar como factor de riesgo no significativo con un OR = 1,12 ($IC_{95\ \%}$: 0,92-1,37). En la Figura 3B se recogen los resultados segmentados por etnias, donde en el caso de asiáticos y judíos no se ha detectado asociación estadísticamente significativa entre los diferentes grupos, a excepción de fumadores vs exfumadores en la etnia asiática, donde el efecto del tabaco es protector.

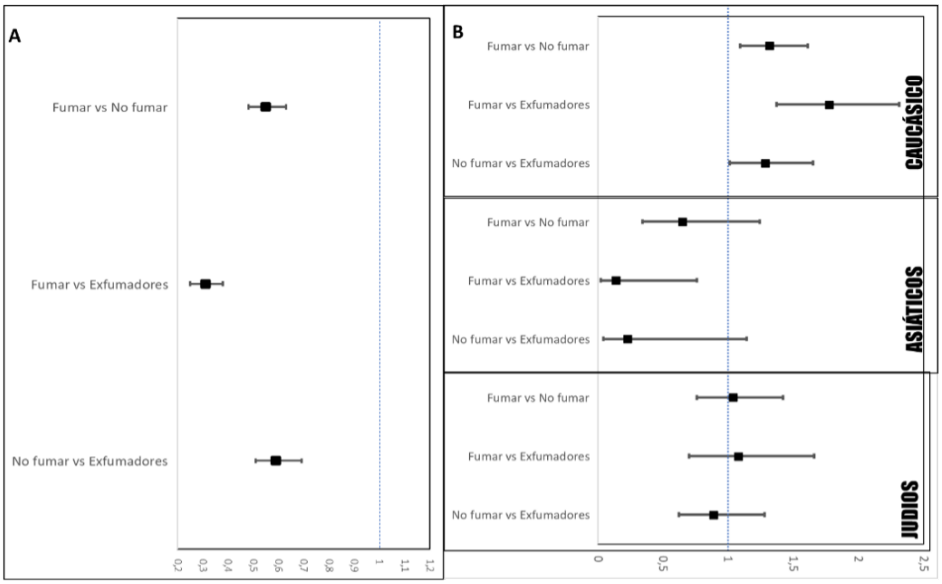


Figura 3. Gráfico *forest plot* de las tres integraciones para colitis ulcerosa (A) una vez encontrada la homogeneidad y gráfico *forest plot* de las tres integraciones y etnias para enfermedad de Crohn (B).

3.3. *Sesgo de publicación*

Debido a que es más frecuente que los estudios no significativos no se publiquen, y por lo tanto se sesgue la tendencia a resultados significativos, se realiza el gráfico *funnel plot* con bandas de significación, que compara los resultados obtenidos con el caso de que no haya asociación. Se comprueba que hay varios estudios que están en la zona no significativa, por lo tanto, no parece que pueda haber sesgo de publicación ni en CU ni en EC. Además, el test de Egger tanto para la CU (p-valor = 0,59) como para la EC (p-valor = 0,28) no ha sido significativo.

4. Discusión

En la colitis ulcerosa parece ser que, efectivamente, el tabaco es un factor protector y nuestros resultados coinciden con otros metaanálisis realizados anteriormente. Calkins (1989) informó de una asociación fuerte y consistente, asociando tabaquismo actual como factor protector frente a no fumar con un OR de 0,41 ($IC_{95\ \%}$: 0,34-0,48) y haber dejado de fumar como factor de riesgo frente a

no fumar con un OR de 1,64 ($IC_{95\ \%}$: 1,36-1,98). Mahid *et al*. (2006) obtuvieron las mismas conclusiones, con un OR de fumadores frente a no fumadores de 0,58 ($IC_{95\ \%}$: 0,45-0,75) y exfumadores frente no fumadores de 1,79 ($IC_{95\ \%}$: 1,37-2,34).

Para la EC se han obtenido OR menores que otros estudios donde el tamaño del efecto del tabaquismo ha sido OR = 2,0 ($IC_{95\ \%}$: 1,65-2,47) en comparación con no fumadores y un OR = 1,8 ($IC_{95\ \%}$: 1,33-2,51) en comparación con exfumadores (Calkins, 1989) y OR para fumar frente no fumar de 1,76 ($IC_{95\ \%}$: 1,40-2,22) (Mahid *et al*., 2006).

La diferente etiología entre ambas enfermedades, la localización de la enfermedad y las diferencias en la respuesta inmune, que son específicas para el tejido afectado, podrían ser las tres posibilidades que explicasen los efectos opuestos del tabaquismo sobre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (Berkowitz *et al*., 2018).

Se detectó una relación con la etnia y se obtuvieron OR protectores en poblaciones asiáticas. Varios estudios sugieren un papel diferente del tabaquismo en asiáticos (Park y Jeen, 2017) y judíos (Reif *et al*., 2000) en comparación con poblaciones occidentales. En los asiáticos puede influir que sean más reacios a revelar su historial de tabaquismo por la influencia de su cultura confuciana (Hwang *et al*., 2017).

Las diferencias que hemos encontrado con relación a otros metaanálisis podrían deberse a que nosotros hemos considerado solo estudios que contemplaban el factor tabaco como único factor de riesgo y otros metaanálisis incluyen más factores. Sería conveniente realizar tanto estudios primarios como revisiones sistemáticas donde se contemplara la etnia como un factor a tener en cuenta sobre el efecto del tabaquismo en las enfermedades inflamatorias o si por el contrario existe un factor de confusión que produce la asociación detectada.

5. Bibliografía

Abraham N, Selby W, Lazarus R, Solomon M. Is smoking an indirect risk factor for the development of ulcerative colitis? An age- and sex-matched case-control study. J Gastroenterol Hepatol. 2003; 18(2):139-146.

Berkowitz L, Schultz BM, Salazar GA, Pardo-Roa C, Sebastián VP, Álvarez-Lobos MM et al. Impact of Cigarette Smoking on the Gastrointestinal Tract Inflammation: Opposing Effects in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Front Immunol. 2018; 9(74).

Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. N Engl J Med. 1987; 316(12):707-710.

Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci. 1989; 34(12):1841-1854.

Fich A, Eliakim R, Sperber AD, Carel RS, Rachmilewitz D. The association between smoking and inflammatory bowel disease among Israeli Jewish patients. Inflamm Bowel Dis. 1997; 3(1):6-9.

Fraga XF, Vergara M, Medina C, Casellas F, Bermejo B, Malagelada JR. Effects of smoking on the presentation and clinical course of inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1997; 9(7):683-687.

Gompertz M, Sedano R. Manifestaciones clínicas y endoscópicas en enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Med Clín Las Condes. 2019; 30(4):273-282.

Hwang SW, Seo H, Kim G-U, Song EM, Seo M, Park SH et al. Underestimation of smoking rates in an East Asian population with Crohn's disease. Gut Liver. 2017; 11(1):73-78.

Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Jarnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. Gut. 1988; 29(3):352-357.

Logan RF, Edmond M, Somerville KW, Langman MJ. Smoking and ulcerative colitis. Br Med J (Clin Res Ed). 1984; 288(6419):751-753.

Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2006; 81(11):1462-1471.

Nishikawa A, Tanaka K, Miyake Y, Nagata C, Furukawa S, Andoh A et al. Active and passive smoking and risk of ulcerative colitis: A case-control study in Japan. J Gastroenterol Hepatol. 2022; 37(4):653-659.

Park SC, Jeen YT. Role of smoking as a risk factor in east Asian patients with Crohn's disease. Gut Liver. 2017; 11(1):7-8.

Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Inflammatory bowel disease and tobacco smoke-a case-control study. Gut. 1990; 31(12):1377-1381.

Reif S, Klein I, Arber N, Gilat T. Lack of association between smoking and inflammatory bowel disease in Jewish patients in Israel. Gastroenterology. 1995; 108(6):1683-1687.

Reif S, Lavy A, Keter D, Fich A, Eliakim R, Halak A et al. Lack of association between smoking and Crohn's disease but the usual association with ulcerative colitis in Jewish patients in Israel: a multicenter study. Am J Gastroenterology. 2000; 95(2):474-478.

Silva F, Gatica T, Pavez C. Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Médica Clín Las Condes. 2019; 30(4):262-272.

Silverstein MD, Lashner BA, Hanauer SB. Cigarette smoking and ulcerative colitis: a case-control study. Mayo Clin Proc. 1994; 69(5):425-429.

Thomas GA, Rhodes J, Green JT, Richardson, C. Role of smoking in inflammatory bowel disease: implications for therapy. Postgrad Med J. 2000; 76(895):273-279.

Tuvlin JA, Raza SS, Bracamonte S, Julian C, Hanauer SB, Nicolae DL et al. Smoking and inflammatory bowel disease: Trends in familial and sporadic cohorts. Inflamm Bowel Dis. 2007; 13(5):573-579.

Wang P, Hu J, Ghadermarzi S, Raza A, O'Connell D, Xiao A et al. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Comparison of China, India, and the USA. Dig Dis Sci. 2018; 63(10):2703-2713.