

La influencia del tabaquismo  
la actividad de la artritis  
reumatoide y  
progresión de erosiones  
articulares: Una revisión  
sistemática y meta-análisis.

Juan Camilo Castellanos de la Hoz, MD  
Trabajo presentado como requisito para optar al título de  
Epidemiólogo

“Entities should not be multiplied  
beyond necessity.”

*–William of Ockham*

# Planteamiento del problema

# Generalidades

- La artritis AR es una enfermedad autoinmune (EAI) multifactorial
  - Genéticos
  - Epigenéticos
  - Ambientales
- Características clínicas
  - inflamación poli-articular y sistémica
    - Disease activity score 28 (DAS28)
  - Limitación funcional a largo plazo
    - Grado de destrucción ósea y sinovial
      - Número de erosiones peri-articulares.

- Factores que modifican el fenotipo
  - Hormonas sexuales
  - Infecciones
  - Colonización bacteriana
  - Agentes químicos
    - Tabaquismo

# Problema

Nicotina Adicción Industria tabaquera

Tabaquismo

Riesgo CV Secuelas Cáncer Infecciones  
EPOC

Progresión + Actividad en AR

Yun, Young Ho, et al. Cancer detection and prevention 29.1 (2005): 15-24.

Teo, Koon K., et al. The Lancet 368.9536 (2006): 647-658.

Dani, J. A. Molecular psychiatry (2003).

Hajek, Peter, et al. Cochrane Database Syst Rev 1.1 (2009).



# Pregunta de investigación

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

# Justificación

- AR
  - prevalencia global de 0.4%
  - \$1.994.440 por mes.
- Tabaquismo
  - 31% hombres mayores de 15 años son fumadores
  - US\$4.230,2 millones anuales

Ng, Marie, et al. Jama 311.2 (2014): 183-192.

Montoya, Nora, et al. Colombiana de Reumatología 18.1 (2011): 26-30.

Cross, Marita, et al. Annals of the rheumatic diseases 73.7 (2014): 1316-1322.

Pérez, Nicolás, et al. Rev Colomb de cancerol 11.4 (2007): 241-3.



# Justificación

- Se requiere una revisión de la literatura
  - Determinar **objetivamente** los daños adicionales causados por el tabaquismo en AR
  - **Cuantificar** el impacto de este hábito
  - Generar **recomendaciones** basadas en la evidencia

# Propósito

- Obtener la información disponible en la literatura médica actual acerca del efecto que tiene el CC sobre la severidad de la enfermedad, su papel en la progresión y la limitación secundaria a la destrucción articular en la AR.
- Se haría énfasis en el estado de fumador actual o equivalentes, con el propósito de facilitar la traducción de los hallazgos de este estudio a la práctica clínica. Esperamos cuantificar el efecto de tabaquismo sobre las metas de tratamiento en AR y así generar recomendaciones que mejoren la respuesta a intervenciones. Es un estudio no publicado previamente, con el potencial de modificar las políticas actuales de tratamiento de AR

# Objetivos

# Objetivo general

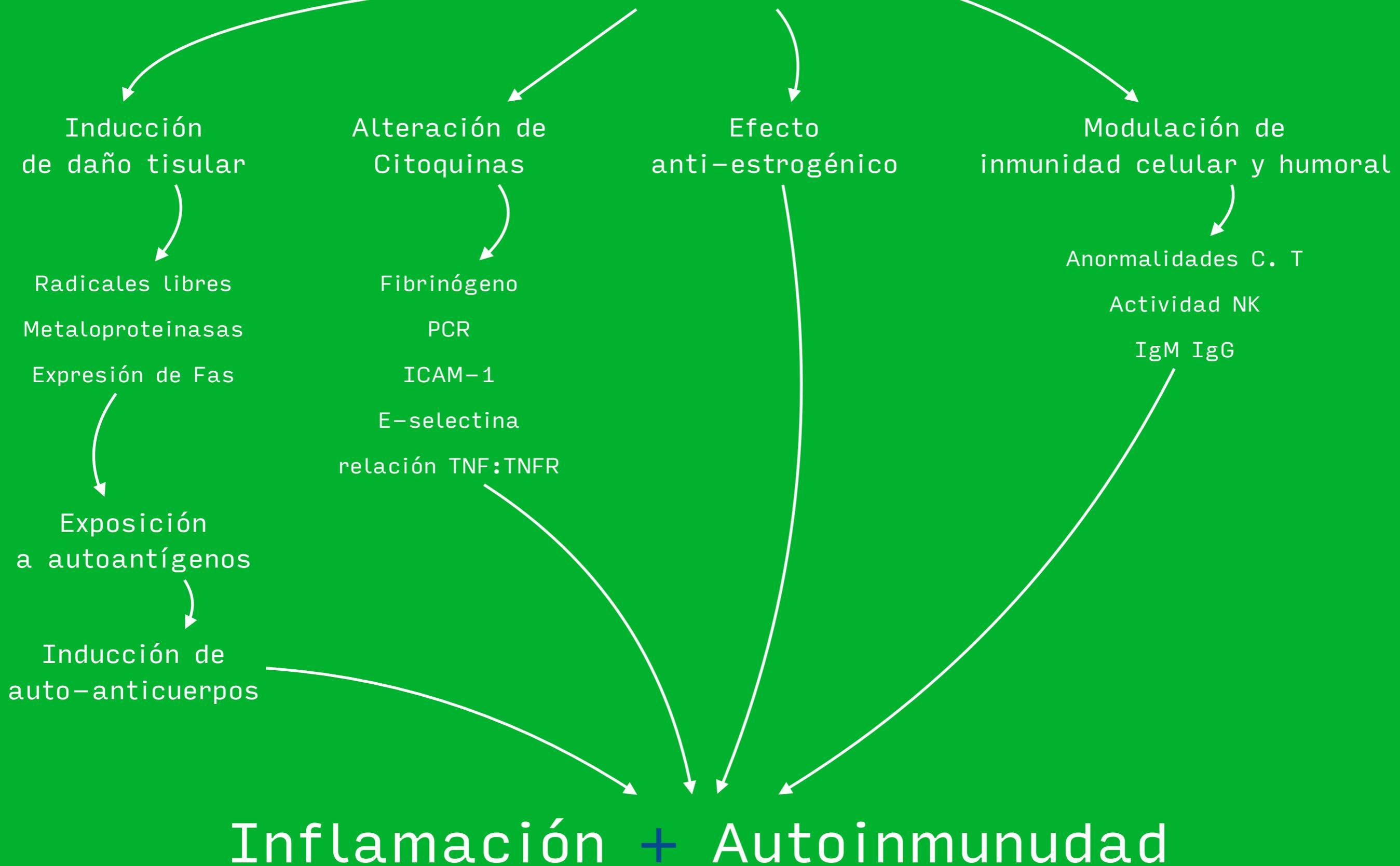
- Determinar la asociación entre el consumo de cigarrillo y la severidad de la AR, definida por escalas de actividad y erosión articular, utilizando los datos de la literatura actual.

# Objetivos específicos

- Resumir los resultados que estiman la relación del tabaquismo y la progresión de la enfermedad.
- Analizar la diferencia que existe entre los resultados de los estudios individuales sobre la relación entre tabaquismo y AR.
- Superar la limitación dada por el pequeño tamaño de muestra, inherente a los estudios en enfermedades poco prevalentes.
- Aumentar la precisión del tamaño del efecto encontrado.
- Establecer si nuevos estudios son necesarios.
- Generar nuevas hipótesis para estudios subsecuentes en este tema.

# Marco teórico

# Tabaquismo



# Metodología

# Estrategia de búsqueda

- Medline + Embase
  - Hasta julio 2013
- *"smoking" + "rheumatoid arhtritis"*
- *"toobaco" + "rheumatoid arhtritis"*
- *"cigarette" + "rheumatoid arhtritis"*

- Alta sensibilidad sensibilidad
- Complementariedad
- Búsqueda congruente en un 30%

Ramos-Remus, C. E. S. A. R., et al. The Journal of rheumatology 21.10 (1994): 1912-1921.

Suarez-Almazor, Maria E., et al. Controlled clinical trials 21.5 (2000): 476-487.



# Selección de estudios, extracción de datos y evaluación de calidad

- Desenlaces estudiados
  - DAS28
    - DAS28VSG o DAS28PCR
  - Escalas de erosión articular

<b>DAS28 actual y Cambio</b>	<b>&gt; 1,2</b>	<b>&gt; 0,6 y ≤ 1,2</b>	<b>≤ 0,6</b>
≤ 3,2	Buena respuesta	Respuesta moderada	Sin respuesta
> 3,2 y ≤ 5,1	Respuesta moderada	Respuesta moderada	Sin respuesta
> 5,1	Respuesta moderada	Sin respuesta	Sin respuesta

# Casos índice y grupo de control

- Sujetos fumadores comparados con no fumadores
  - Fumadores: actuales o pasados
  - No fumadores: definición según la metodología del artículo

# Características de los estudios

- Observacionales analíticos
- Sin importar el tipo de seguimiento realizado o método de evaluación

# Tipo de pacientes

- Mayores de 18 años
- Sin importar genero, grupo étnico u otras variables demográficas

# Evaluación de la calidad de la evidencia

- Escala de causalidad basada en los criterios de Bradford–Hill
- 0 a 6 puntos se consideran **pobre o ninguna** asociación causal.
- 7 a 14 puntos se considera **moderada** asociación causal o no concluyente.
- 15 a 21 puntos se considera una asociación causal **fuerte**

# Análisis estadístico

## Heterogeneidad

- Prueba de  $\chi^2$  (prueba de Q de Cochran)
- $I^2$
- Porcentaje de heterogeneidad

# Análisis estadístico

## Sesgo de publicación

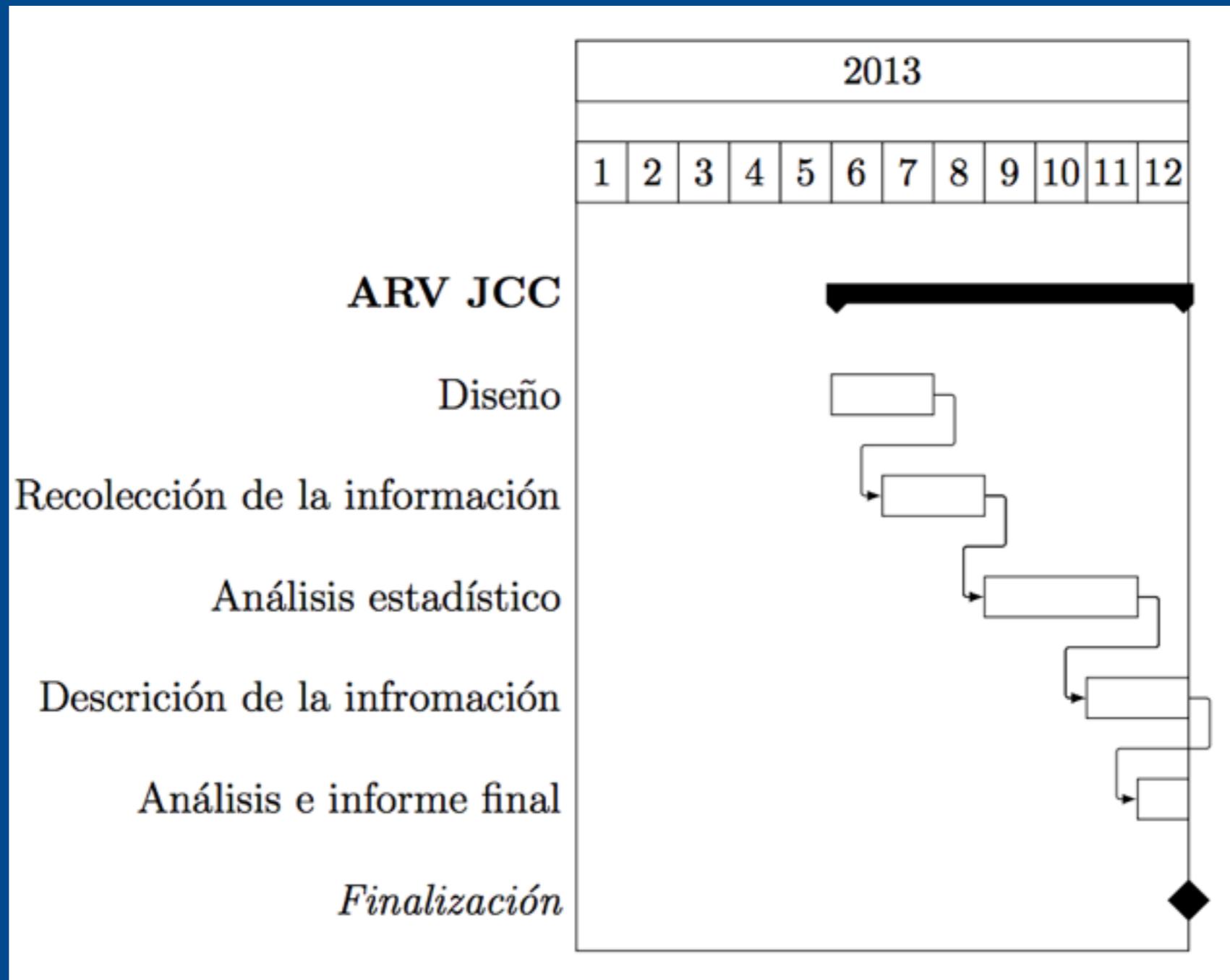
- Gráfico de embudo de Begg
- Prueba de Egger

# Análisis estadístico

## Síntesis de resultados

- Modelos de efectos aleatorios
- En el caso de diferencia de medias se utilizó el método de diferencia estandarizada de medias
- *R: A Language and Environment for Statistical Computing*
  - *meta*
  - *metafor*

# Cronograma

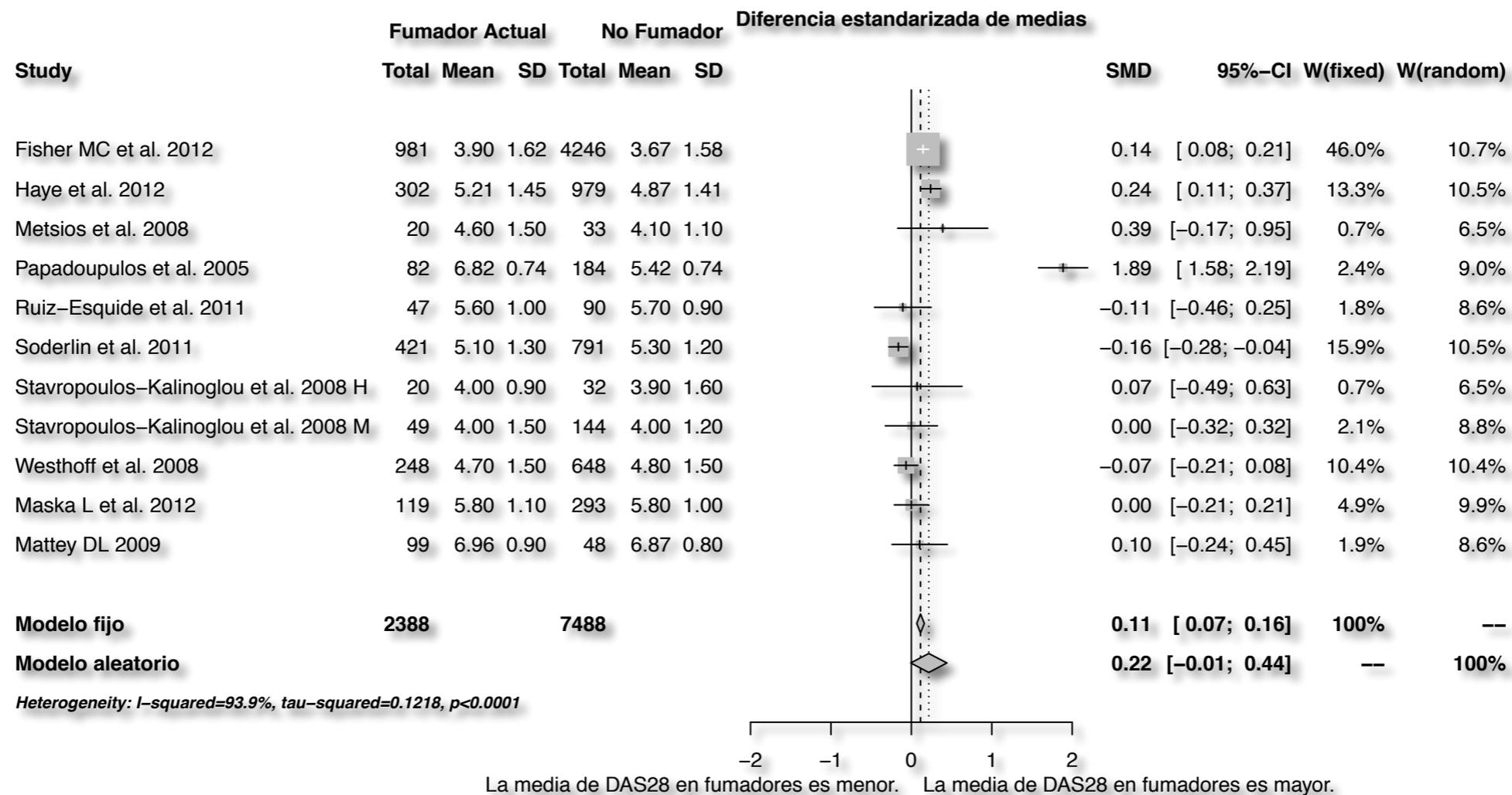


# Resultados

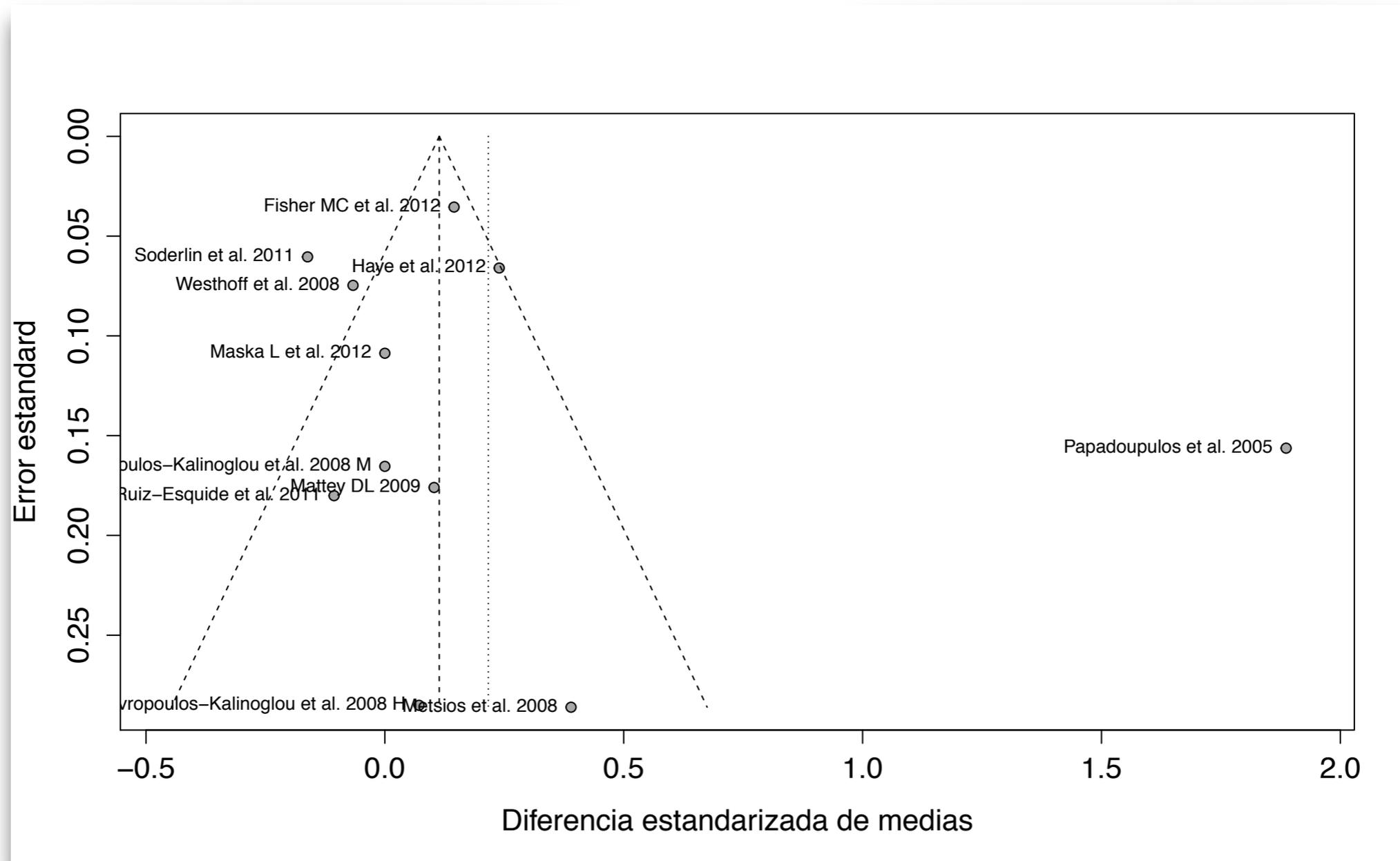
- La estrategia de búsqueda identificó 2215 artículos.
- 69 artículos que estudiaban la relación de CC y AR, estos se revisaron en texto completo.
- 24 artículos contenían información sobre los desenlaces estipulados.

# DAS28

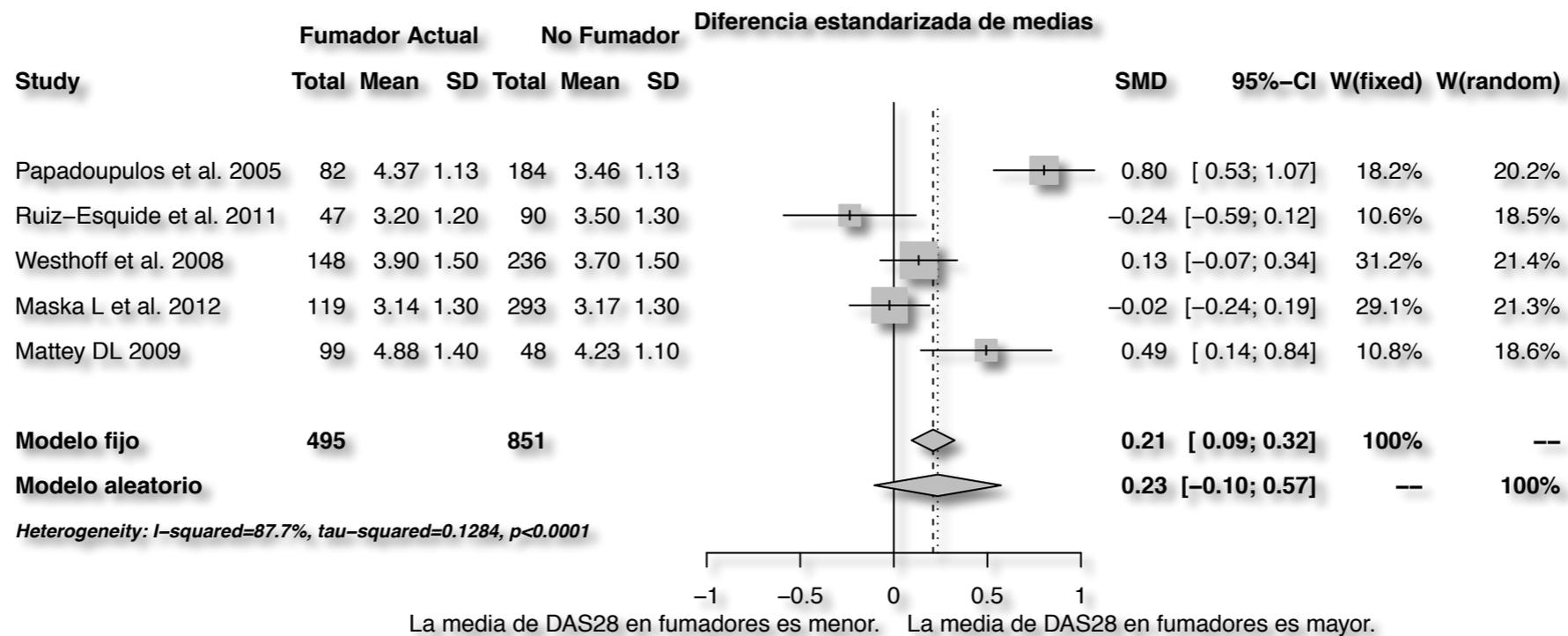
# Diferencia de medias de puntuación DAS28



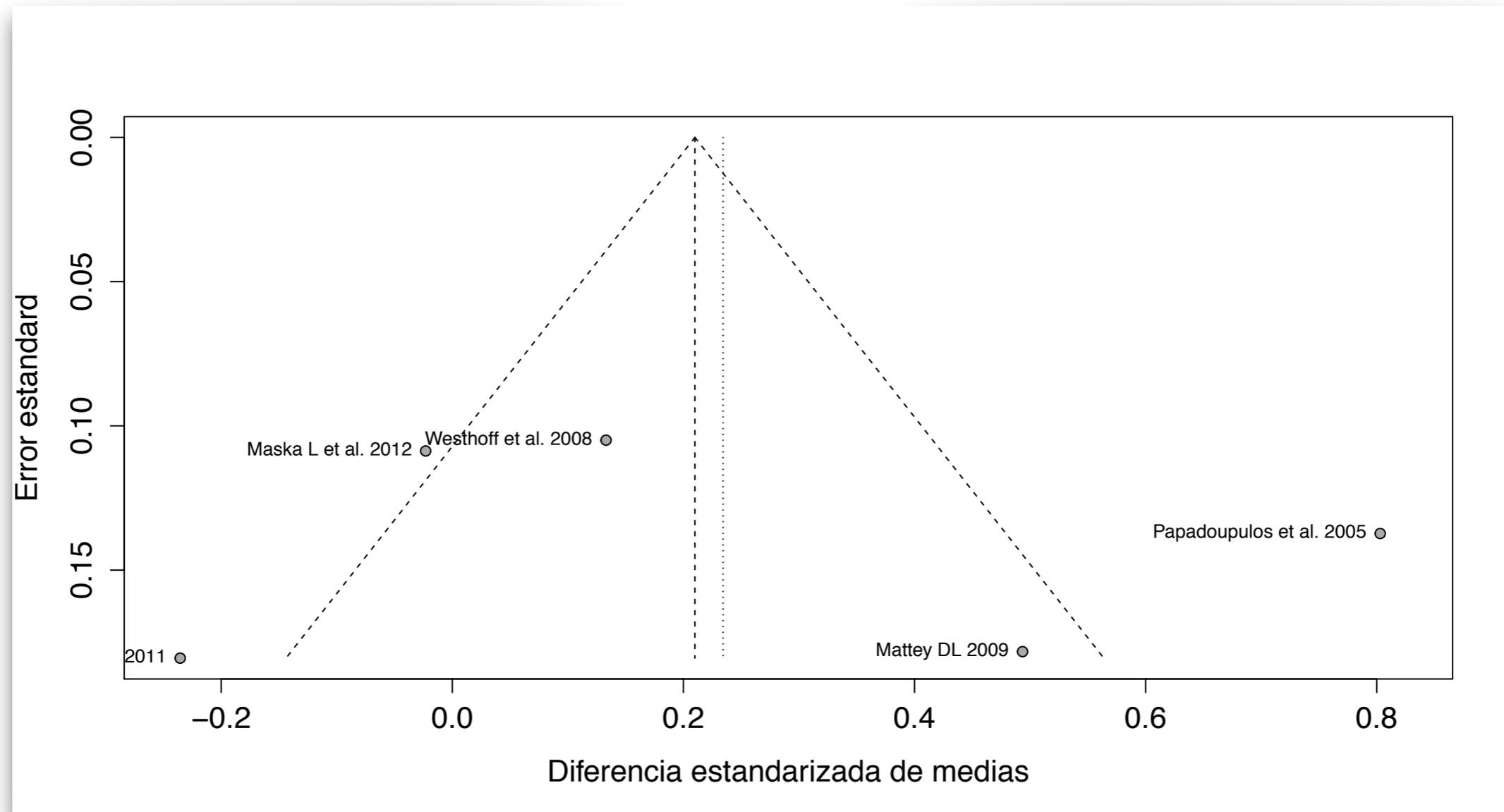
# Diferencia de medias de puntuación DAS28



# Diferencia de medias de puntuación DAS28



# Diferencia de medias de puntuación DAS28



# Respuesta EULAR

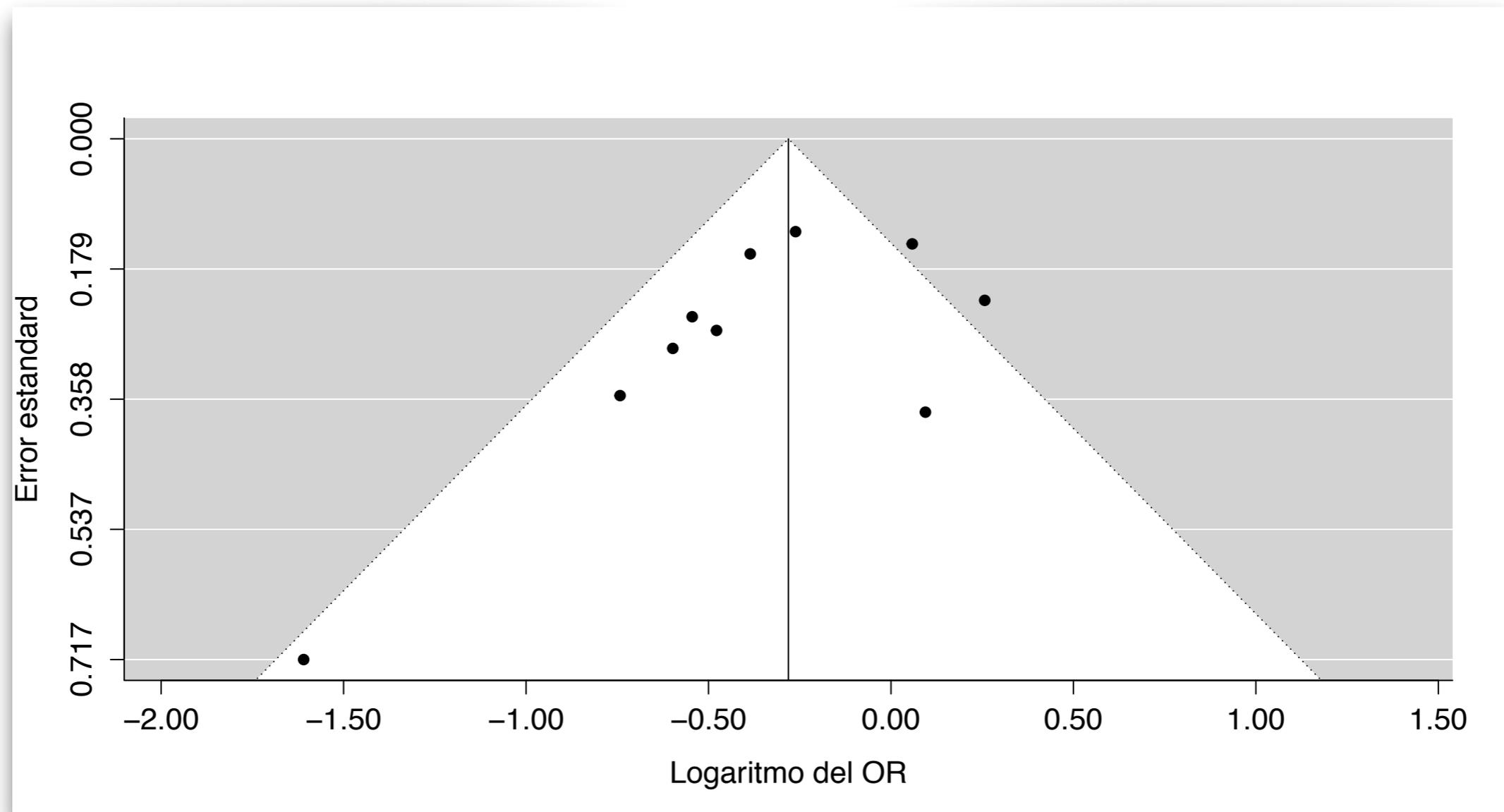
# Criterios de respuesta EULAR

Estudio	Tratamiento	Z	Peso	OR [IC 95%]
Abhishek A et al. 2012	No especificado	-2.246	1.84%	0.20 [ 0.05 , 0.81 ]
Andersson MLE et al. 2012	No especificado	-1.813	9.10%	0.62 [ 0.37 , 1.04 ]
Hyrich et al. 2006	Etanercept	0.403	16.00%	1.06 [ 0.80 , 1.41 ]
Hyrich et al. 2006	Infliximab	-2.046	17.24%	0.77 [ 0.60 , 0.99 ]
Maska LB et al. 2012	No especificado	1.156	11.08%	1.29 [ 0.84 , 2.00 ]
Mattey DL et al. 2009	No especificado	-2.101	6.10%	0.48 [ 0.24 , 0.95 ]
Ruiz-Esquide V et al. 2011	No especificado	0.251	5.55%	1.10 [ 0.53 , 2.30 ]
Saevarsdottir S et al. 2009	Metotrexate	-2.225	9.94%	0.58 [ 0.36 , 0.94 ]
Saevarsdottir S et al. 2009	Anti-TNF	-2.073	8.12%	0.55 [ 0.31 , 0.97 ]
Soderlin MK et al. 2012	No especificado	-2.436	15.03%	0.68 [ 0.50 , 0.93 ]
Modelo aleatorio			100.00%	0.75 [ 0.62 , 0.92 ]

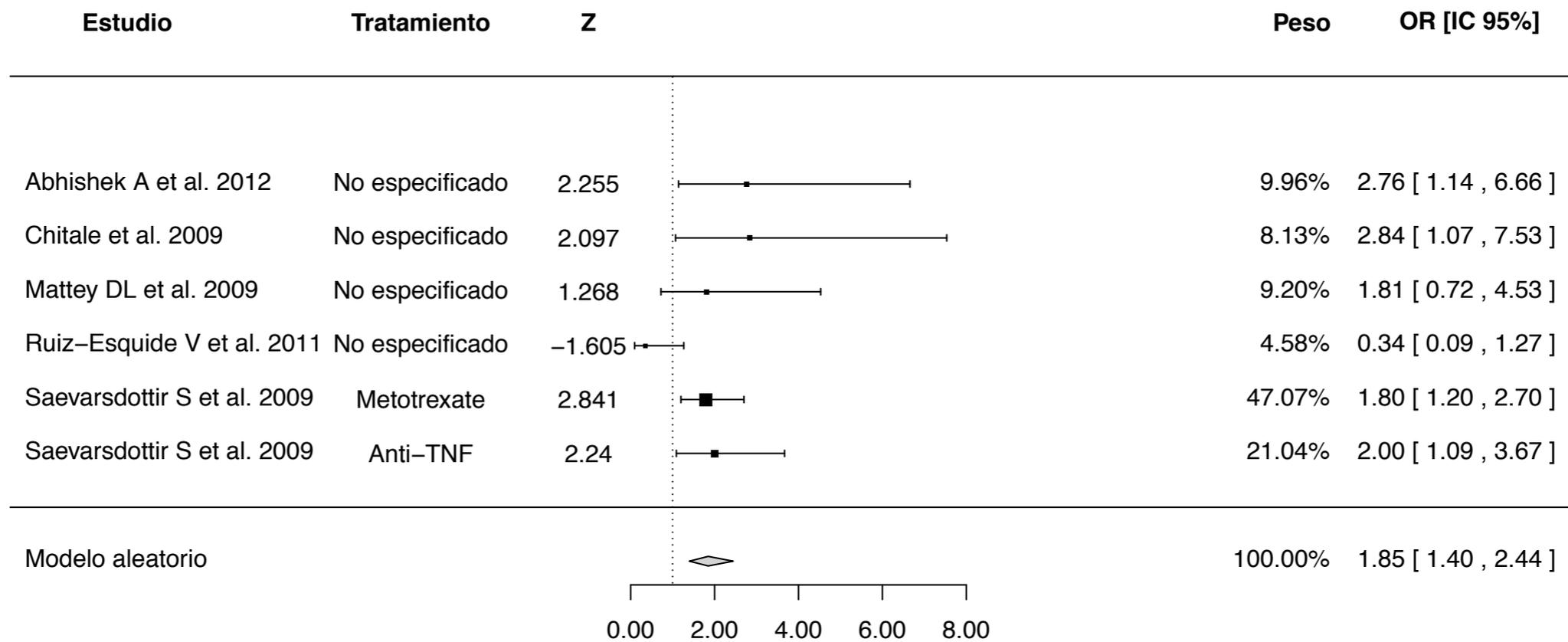
0.00 0.50 1.00 1.50 2.00 2.50

OR para buena respuesta EULAR en el grupo de fumadores actuales.

# Criterios de respuesta EULAR

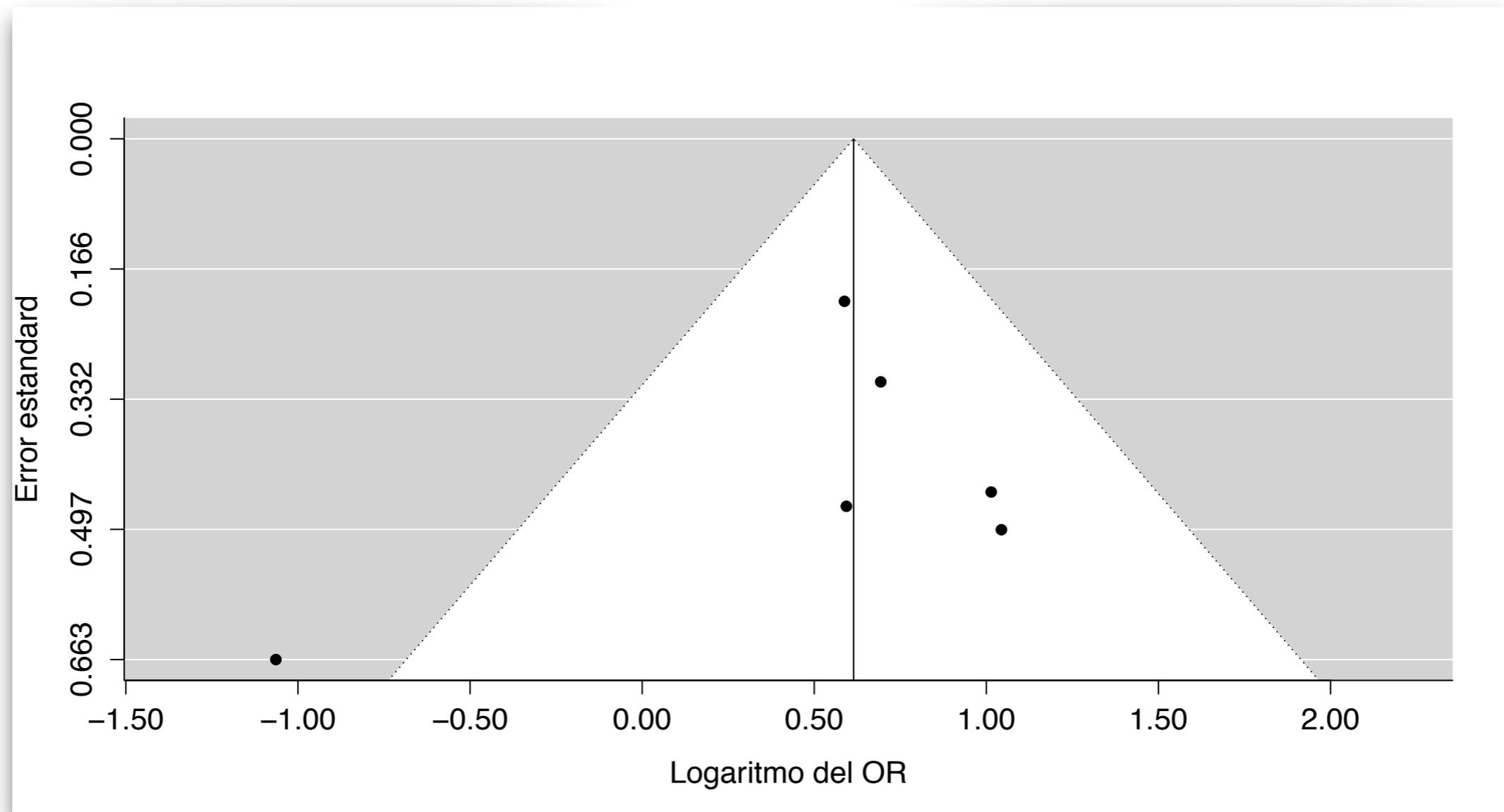


# Criterios de respuesta EULAR



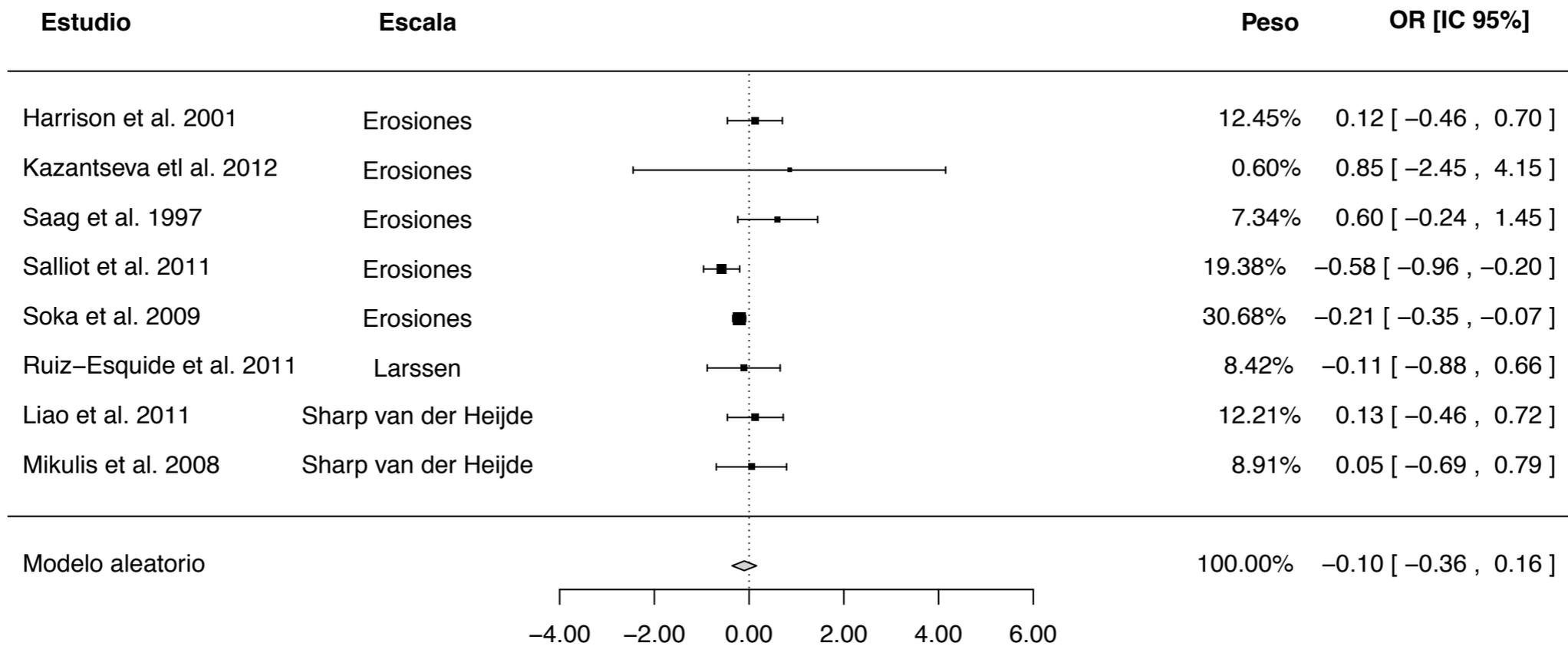
OR para no tener respuesta EULAR en el grupo de fumadores actuales.

# Criterios de respuesta EULAR



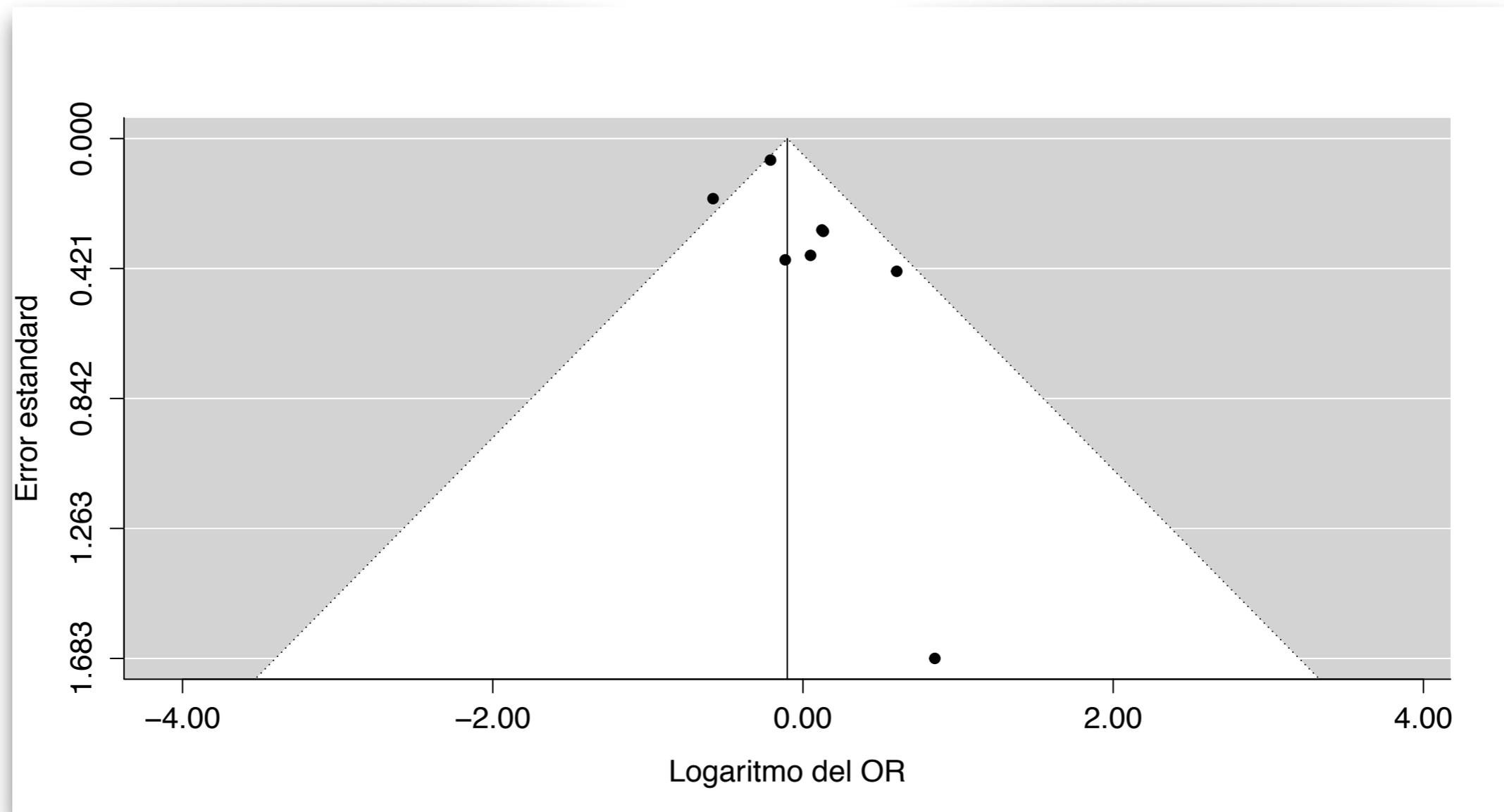
# Erosión

# Erosión

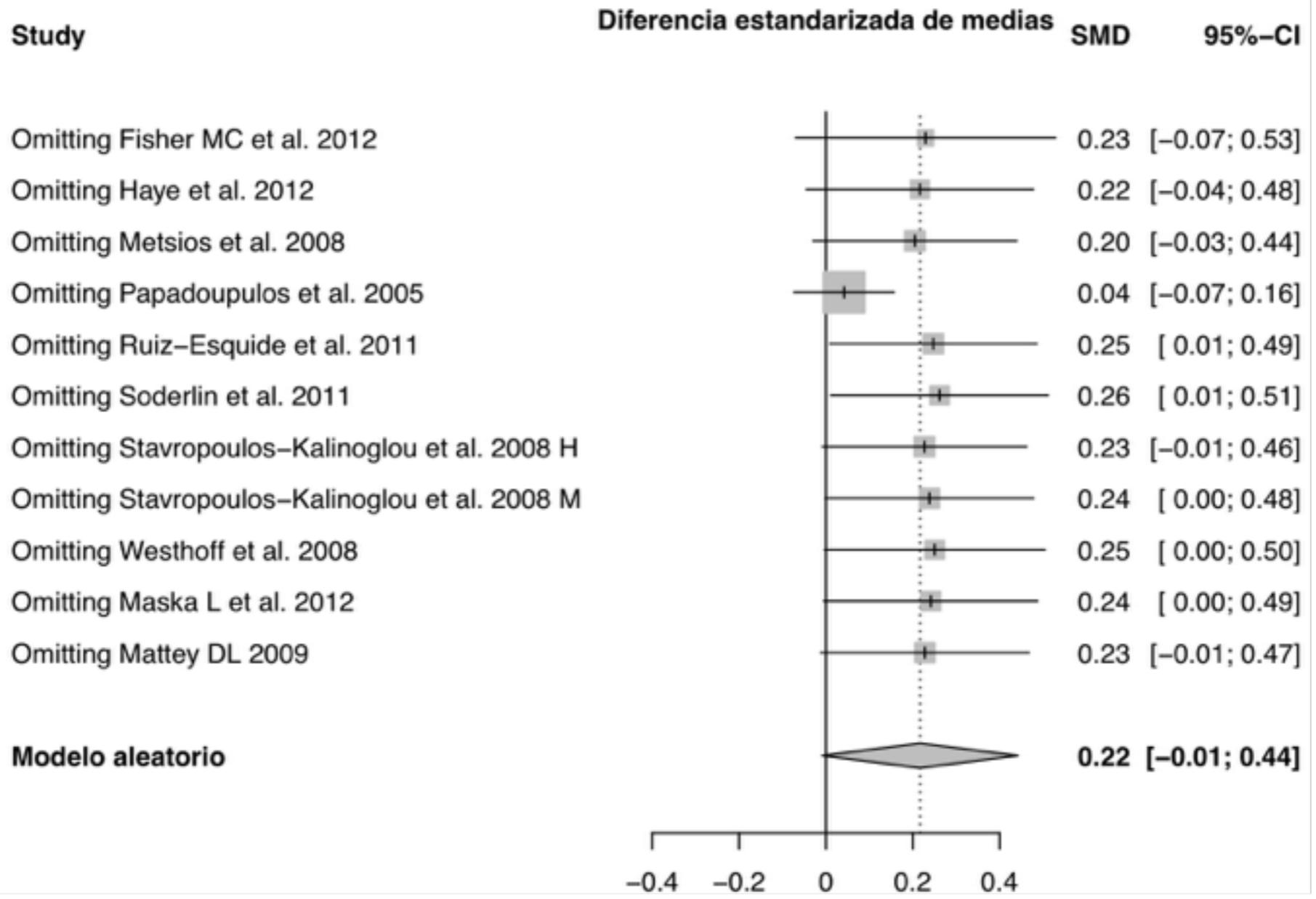


Logaritmo del OR para presentar erosiones en fumadores, comparados con no fumadores.

# Erosión



# Análisis de sensibilidad



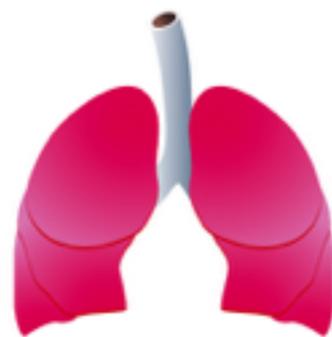
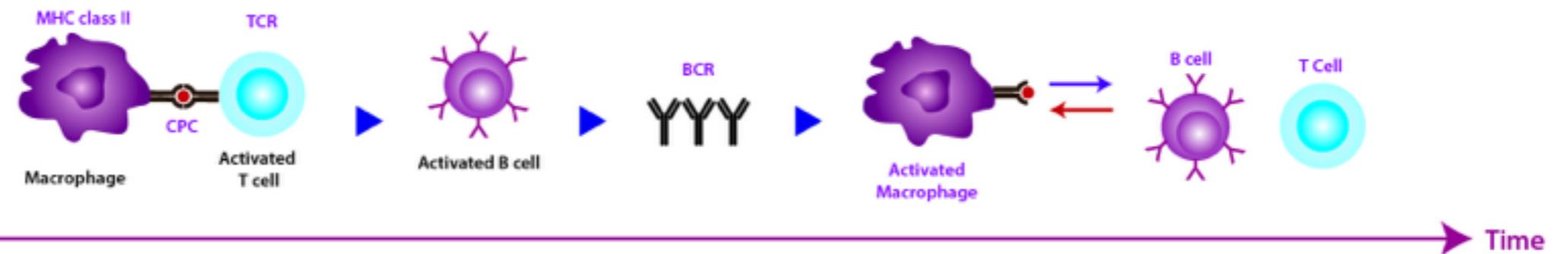
# Discusión

- El consumo de cigarrillo Tiene un efecto sobre la actividad de la enfermedad
- Buena respuesta EULAR
  - OR 0.75 (IC 95% 0.62; 0.92)
  - $I^2 = 47\%$
- No tener respuesta EULAR
  - 1.85 (IC 95% 1.40; 2.44)
  - $I^2 = 0\%$

- Análisis de diferencia de medias de DAS28
  - No se encontró influencia del cigarrillo en la actividad de la enfermedad
    - DEM 0.22 (IC 95% -0.01; 0.44)
    - $I^2 = 94 \%$
    - Sin Papadopulos et al.
      - Sin cambios en la significancia del efecto
      - $I^2 = 71 \%$

- Los pacientes fumadores tienen menor probabilidad de encontrarse en la categoría de *buena respuesta EULAR*
- Analizando la asociación con *pobre respuesta EULAR* ser fumador aumenta la probabilidad de un pobre desenlace.
- Heterogenidad
  - Moderada – *buena respuesta EULAR*
  - Nula – *pobre respuesta EULAR*

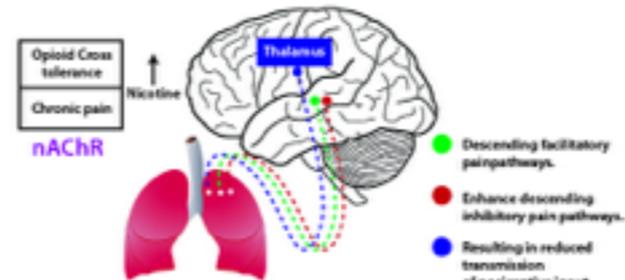
- No se encontró relación entre tabaquismo y presencia de erosión en los estudios reportados.
- OR para presentar erosión 0.90 (IC 95% 0.70; 1.17)
- $I^2 = 46 \%$



Citrination induced by cigarette smoke



Structural damage of other systems  
Synovial inflammation.  
Bone and cartilage destruction.



Altered pain processing



Psychosocial Factors

