



PSICOLOGÍA Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Tabaquismo y enfermedad de Crohn: estrategias de deshabituación

María J. Etchevers* e Ingrid Ordás Jiménez

Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Crohn;
Tabaquismo;
Deshabituación
tabáquica;
Nicotina

Resumen

El tabaquismo es una enfermedad crónica responsable de una gran variedad de enfermedades, principalmente respiratorias y cardiovasculares. Es sabido que fumar tabaco es el principal factor ambiental vinculado a la patogénesis y al curso de la enfermedad de Crohn (EC); sin embargo, la deshabituación tabáquica, muchas veces no se tiene en cuenta como parte del tratamiento de la enfermedad. En la última década ha habido importantes progresos en cuanto al entendimiento de la fisiopatología y el tratamiento de la adicción tabáquica. En la actualidad se dispone de varios recursos médicos que van desde un breve aviso en la consulta hasta terapias farmacológicas dirigidas a los receptores de nicotina para lograr la deshabituación tabáquica en nuestros pacientes. Es función del gastroenterólogo realizar un consejo médico firme y evaluar la necesidad de tratamientos adyuvantes para lograr que el paciente con EC deje de fumar.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Crohn's disease;
Smoking;
Smoking cessation;
Nicotine

Smoking and Crohn's disease: cessation strategies

Abstract

Smoking is a chronic disease that causes a wide variety of health problems, especially respiratory and cardiovascular diseases. Tobacco smoking is the main environmental factor linked to the pathogenesis and clinical course of Crohn's disease. However, smoking cessation is often not included as part of the treatment of this disease. In the last decade, major advances have been made in our understanding of the physiopathology and treatment of nicotine addiction. Several medical resources are currently available, ranging from a brief warning in the consulting room out patient clinic to drug therapies aimed at nicotine receptors to achieve smoking cessation. Gastroenterologists should provide firm medical advice and evaluate the need for adjuvant treatments to achieve smoking cessation in patients with Crohn's disease.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose_etchevers@yahoo.com.ar (M.J. Etchevers).

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) resulta de una interacción entre una predisposición genética y varios factores externos. El tabaquismo es el factor ambiental mejor caracterizado y afecta tanto al desarrollo de la enfermedad como a su evolución^{1,2}. Por otro lado, el tabaquismo es el problema de salud pública más importante en el mundo desarrollado y una de las principales causas de muerte³⁻⁵. A pesar de ser bien conocidas las consecuencias del tabaquismo y de haber terapias efectivas para su tratamiento, pocos pacientes requieren o reciben por parte del médico información y/o asistencia al respecto^{6,7}. En este artículo se revisa la evidencia sobre el efecto del tabaquismo en el curso de la EC y basándose en la terapéutica disponible, discutir cómo los gastroenterólogos pueden ayudar a sus pacientes a dejar de fumar.

El tabaquismo como problema de salud pública

El tabaquismo es una enfermedad crónica y constituye una verdadera epidemia. Es la primera causa de morbilidad prematura prevenible con una pérdida media de expectativa de vida en los que mueren por enfermedades relacionadas con el tabaco de 20 a 25 años⁴. En la actualidad, 1.200 millones de personas son fumadoras activas en todo el mundo, la mitad de las cuales morirá por enfermedades asociadas. El tabaquismo ocasiona 5 millones de muertes al año y si continúa esta tendencia, 10 millones al año morirán en 2025³. El 90% de los cánceres de pulmón, el 85% de las bronquitis crónicas, el 25-40% de los infartos de miocardio y más del 30% de todos los tipos de cáncer están relacionados con el tabaco. Además, una gran variedad de enfermedades son secundarias al hábito tabáquico activo³⁻⁸ (tabla 1).

Tabaquismo y enfermedad de Crohn

Fumar tabaco aumenta el riesgo de desarrollar la EC y afecta negativamente a su evolución. Parte del proceso patogénico está vinculado a alteraciones en la microcirculación de la mucosa intestinal y esto puede agravarse por el efecto de constituyentes del humo, principalmente la glucoproteína del tabaco. Se ha demostrado también una disminución de TNF- α , IL-10 y otras citocinas como la IL-1 β , IL-2 e IL-8. Por otro lado, fumar aumenta la peroxidación lipídica con modificación de la respuesta inmune y disminución de la destrucción intracelular bacteriana con alteración del *clearance* bacteriano intestinal^{1,2, 9,10}. El primer estudio caso-control que evaluó la asociación entre tabaquismo activo y EC se realizó en 1984¹¹. Posteriormente, varios autores han corroborado estos resultados. En un metaanálisis de Mahid et al¹² en 10.610 pacientes con EC, se estableció que el riesgo de desarrollar la enfermedad en fumadores fue de 1,76 respecto a no fumadores. El efecto deletéreo del tabaquismo en la evolución de la EC es bien conocido en cuanto a:

- *Fístulas intestinales*. Lindberg et al¹³, en un estudio retrospectivo en 250 pacientes con EC, establecieron que los pacientes fumadores tenían mayor riesgo acumulado de desarrollar fístulas comparados con los no fumadores (el 52 frente al 37%; $p = 0,046$). Esto fue avalado posteriormente por otros estudios, no sólo en cuanto a frecuencia sino también en cuanto a desarrollo acelerado^{14,15}.
- *Exacerbaciones*. Cosnes et al¹⁶, en un estudio prospectivo en 622 pacientes, observaron que a los 12 meses, el 46% de los fumadores activos tuvo, al menos, un brote comparado con el 30% de los no fumadores y el 23% de los ex fumadores ($p < 0,001$). Este riesgo fue 3 veces mayor en los que fumaban más de 15 cigarrillos por día.
- *Cirugías*. En el trabajo de Lindberg¹³ el 24% de los pacientes que nunca fumaron no requirió cirugía a 10 años com-

Tabla 1 Enfermedades causadas por el hábito tabáquico activo⁸

Enfermedades ocasionadas	
Neoplasias malignas	Cánceres de pulmón, laringe, boca, esófago, vejiga, páncreas, riñón, cuello uterino, estómago, leucemia mieloide aguda
Enfermedades cardiovasculares	Enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, aterosclerosis, aneurisma de aorta
Enfermedades respiratorias en adultos	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis, enfisema, obstrucción crónica de vías aéreas), neumonía, disminución prematura y acelerada de la función pulmonar, todos los síntomas respiratorios en adultos mayores (tos, flemas, sibilancias, disnea), mal control del asma
Enfermedades respiratorias en personas jóvenes	Impedimento en el desarrollo pulmonar, síntomas respiratorios tipo asma, aparición precoz de disminución en la función pulmonar
Condiciones reproductivas y perinatales	Muerte súbita neonatal, disminución de la fertilidad en mujeres, retraso de crecimiento fetal, bajo peso al nacer, ruptura prematura de membranas, placenta previa, <i>abruptio placentae</i> , parto pretérmino, síndrome de distrés respiratorio
Miscelánea	Cataratas, fracturas de cadera, disminución de la densidad ósea, úlcera péptica en personas positivas a <i>Helicobacter pylori</i> , disminución en el "estado de salud" (aumento del absentismo laboral, aumento de la utilización de los servicios médicos), evoluciones quirúrgicas adversas relacionadas con la curación de la herida y a complicaciones respiratorias

parado con el 15% en los que sí fumaban. Breuer-Katschinsky et al¹⁷ evaluaron 346 pacientes con EC que requirieron ingreso hospitalario observando un riesgo relativo (RR) de cirugía para los fumadores de 3,9.

—**Recurrencia posquirúrgica.** El primer estudio en que se relacionó esta asociación fue en 1990 donde se estudiaron 174 pacientes con cirugía previa por EC y se observó que la recurrencia a 5 y 10 años fue significativamente mayor en fumadores frente a no fumadores (el 36-70% frente al 20-41% respectivamente)¹⁸. Otros autores han confirmado este hallazgo, siendo el tabaquismo activo predictor de recurrencia clínica, endoscópica y quirúrgica^{19,20}. La recurrencia está influenciada a su vez por el grado de tabaquismo, Yamamoto et al evidenciaron una recurrencia en fumadores “importantes” del 77 frente al 45% en fumadores “leves”²¹. Kane et al²² evaluaron 59 pacientes sometidos a cirugía mayor por la enfermedad y encontraron que fumar tabaco aumentaba el riesgo de recurrencia clínica al doble (el 50 frente al 25%; $p = 0,02$) y además más precozmente (130 frente a 234 semanas; $p < 0,001$).

—**Requerimiento de esteroides e inmunosupresores (IS).** En un estudio retrospectivo de Cosnes et al²³ en 400 pacientes con EC, el tabaquismo se asoció a mayor requerimiento de esteroides e IS. El grupo Colaborativo Europeo en el contexto de un estudio epidemiológico, realizó un subanálisis y encontró una mayor prescripción de esteroides e IS a pacientes con EC que eran fumadores activos ($p < 0,02$)²⁴. El papel de la deshabituación tabáquica en el curso de la EC ha sido evaluado, hasta la fecha, en forma prospectiva en un único estudio²⁵. En 474 pacientes con EC fumadores activos sólo el 12% logró dejar de fumar durante más de 1 año. El riesgo de presentar brotes en los ex fumadores fue igual que en los no fumadores y menor que en los fumadores activos ($p < 0,001$). A su vez, la necesidad de esteroides o de introducción de tratamiento IS fue mayor en los que fumaban ($p = 0,004$). Varios estudios han demostrado que el efecto del tabaquismo es dependiente de la dosis, sin embargo, se ha descrito que aun los fumadores “leves” (< 10 cigarrillos/día), tienen un curso más severo en cuanto a años de enfermedad activa y requerimiento de hospitalización²⁶. Finalmente, en cuanto a la relación entre la exposición pasiva al humo del tabaco y la EC, la evidencia es contradictoria. En un metaanálisis reciente, no se encontró una asociación entre la exposición pasiva al humo del tabaco prenatal o en la infancia con el posterior desarrollo de EC²⁷. Por otro lado, Van der Heide et al²⁸ evaluaron el papel del tabaquismo pasivo en pacientes no fumadores con EC y los resultados fueron sorprendentes al hallar mayor requerimiento de IS en los expuestos frente a los no expuestos al humo (el 68 frente al 49%; $p = 0,039$), con mayor requerimiento de infliximab (el 29 frente al 11%; $p = 0,013$). Los autores concluyen que el tabaquismo pasivo sería un “nuevo” factor de riesgo a tener en cuenta en la EC.

Deshabituación tabáquica: impacto, estrategias, eficacia

Fumar tabaco es adictivo. El humo del cigarrillo contiene 4.800 sustancias químicas identificadas, de las cuales al me-

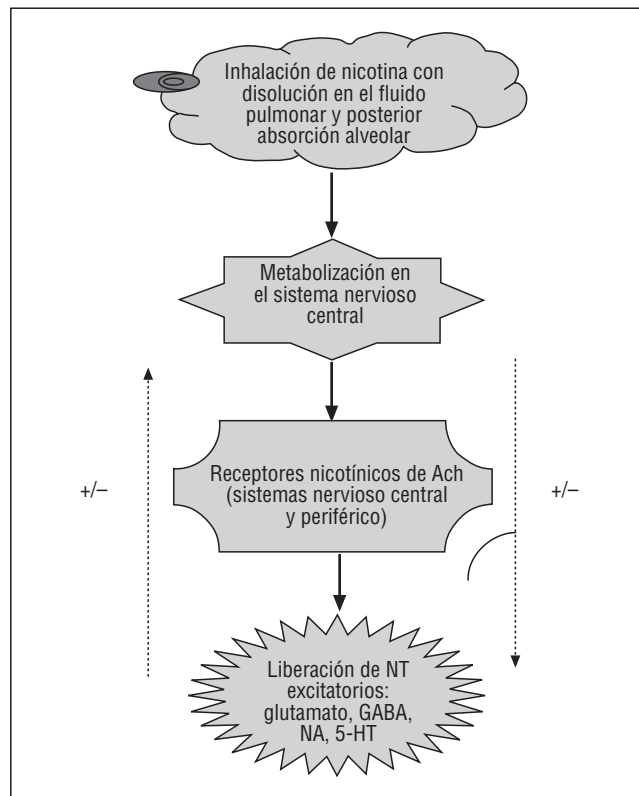


Figura 1 Fisiopatología postulada de la adicción tabáquica³. Ach: acetilcolina; NT: neurotransmisores.

nos 250 causan cáncer o son tóxicas por otras vías⁴. La nicotina es responsable de la adicción. Los procesos farmacológicos y de conducta que determinan la adicción son los mismos que determinan la adicción a otras drogas, como la heroína y la cocaína. La administración de nicotina resulta en una adaptación neuronal para mantener la homeostasis con aumento de los receptores de acetilcolina (ACh) y de la concentración de neurotransmisores (NT) (fig. 1). Esta adaptación neuronal sumada a los factores de conducta (“estímulos ambientales”) sostiene la adicción y es responsable de la aparición de los síntomas de abstinencia al dejar de fumar. Los síntomas de abstinencia tienen un pico en la primera semana y luego van disminuyendo hasta niveles basales a las 2-4 semanas. Una excepción es el aumento de peso que puede durar hasta 6 meses³ (tabla 2). En los pacientes que logran dejar de fumar antes de los 35 años de edad se puede anticipar una expectativa de vida similar a los que nunca han fumado, pero en cualquier caso, dejar de fumar a cualquier edad produce beneficios tanto a corto como a largo plazo. El sistema de salud posee 2 herramientas claves para encarar el problema de la adicción tabáquica, el 80-90% de los fumadores quiere dejar el hábito y el 70% consulta a algún profesional de la salud al año. Es importante tener presente esta problemática y estimular y acompañar al paciente, ya que la gran mayoría de los fumadores intenta dejar de fumar sin respaldo médico, lo que da como resultado un 70% de recaídas a las 48 h^{5,29}. Los tratamientos de deshabituación tabáquica están dirigidos a tratar la adicción física a la nicotina, la dependencia psicológica y los aspectos del comportamiento vinculados al uso del tabaco.

Tabla 2 Síntomas más frecuente del síndrome de abstinencia tabáquica

Síntomas	Recomendaciones
Deseo muy fuerte de fumar	Realizar 3 respiraciones profundas reteniendo el aire lo máximo posible, beber líquido, masticar chicles, comer frutas, tener en cuenta que las ganas serán cada vez menores y que no se acumulan
Insomnio	Evitar el café, bebidas con cafeína o té (tomar tila o valeriana), hacer más ejercicio, intentar técnicas de relajación
Dolor de cabeza	Ducha o baño templado, intentar técnicas de relajación
Dificultad de concentración	Evitar el estrés las primeras semanas, evitar la ingesta de bebidas alcohólicas
Nerviosismo	Caminar, tomar un baño, intentar técnicas de relajación, evitar bebidas con cafeína
Estreñimiento	Dieta rica en fibras, beber mucha agua
Hambre	Beber mucha agua y zumos sin azúcar, vigilar la ingesta de azúcares refinados y la ingesta de alimentos ricos en calorías
Cansancio	Aumentar las horas de sueño

Tabla 3 Las "5 A" recomendadas en la evaluación e intervención inicial de pacientes fumadores³¹

1. *Ask*: averiguar si fuma, cuánto y grado de dependencia (número al día, cuánto tarda en encender el primer cigarrillo, etc.)
2. *Advice*: aviso de la importancia de dejar de fumar de forma clara, firme y personalizada
3. *Assess*: evaluar la disposición del paciente para dejar de fumar. ¿Es el momento para intentarlo?
4. *Assist*: ayudar al paciente que quiere dejar el hábito. Proveer apoyo psicológico o farmacológico si es necesario
5. *Arrange*: acompañar en la decisión, establecer visitas programadas de apoyo

Tabla 4 Las "5 R" recomendadas para aumentar la motivación para dejar de fumar en pacientes que no quieren dejar de fumar³¹

1. *Relevance*: alentar sobre la importancia de dejar de fumar para él/ella y su familia (sobre todo por los riesgos para los niños de la casa)
2. *Risks*: alertar sobre los riesgos a corto y largo plazo para él/ella y su entorno (p. ej., mayor riesgo de que los niños fumen en el futuro, mayor riesgo de cáncer de pulmón en la pareja)
3. *Rewards*: remarcar los beneficios potenciales de dejar de fumar (mejora en la percepción sensorial, ahorro de dinero, buen ejemplo para los niños)
4. *Roadblocks*: identificar las resistencias o impedimentos del paciente y ofrecer soluciones (consejo, fármacos, etc.)
5. *Repetition*: la intervención motivacional debe repetirse en cada visita y tener en cuenta que muchas veces se requieren varios intentos

Consejo médico

Se ha establecido que una breve recomendación ofrecida por el médico produce tasas de abstinencia de un 5-10%. En una revisión sistemática reciente, que incluyó 41 estudios que compararon recomendación médica frente a no recomendación, se detectó un aumento significativo en la tasa de deshabituación, con RR de lograr la abstinencia de 1,66 (intervalo de confianza [IC] del 95% 1,60-1,94), siendo mayor en caso de intervenciones más intensivas (RR: 1,84; IC del 95% 1,60-2,13)³⁰. Las guías clínicas prácticas recomiendan que el médico siga las "5 A" en la evaluación e intervención de los pacientes fumadores³¹ (tabla 3). La recomendación debe ser clara, firme y personalizada. Hay que tener en cuenta que en pacientes desmotivados, indicar un tratamiento puede ser prematuro e inefectivo. Para estos casos

se recomienda seguir las "5 R" motivacionales³¹ (tabla 4). Estas intervenciones requieren pocos minutos de la práctica asistencial y tienen una clara ventaja coste-beneficio. En la figura 2 se muestra la estrategia de deshabituación global propuesta para médicos generales⁶.

Tratamiento psicossocial

Los programas de autoayuda son un enfoque apropiado para encarar el factor social de la adicción. Pueden ser individuales (con material didáctico) o grupales³², y aunque el beneficio reportado es pequeño, es significativo (*odds ratio* [OR]: 1,42; IC del 95% 1,26-1,61)³³. Otra técnica es el consejo telefónico, que aumenta la tasa de deshabituación respecto a intervenciones menos intensivas (OR: 1.56; IC del

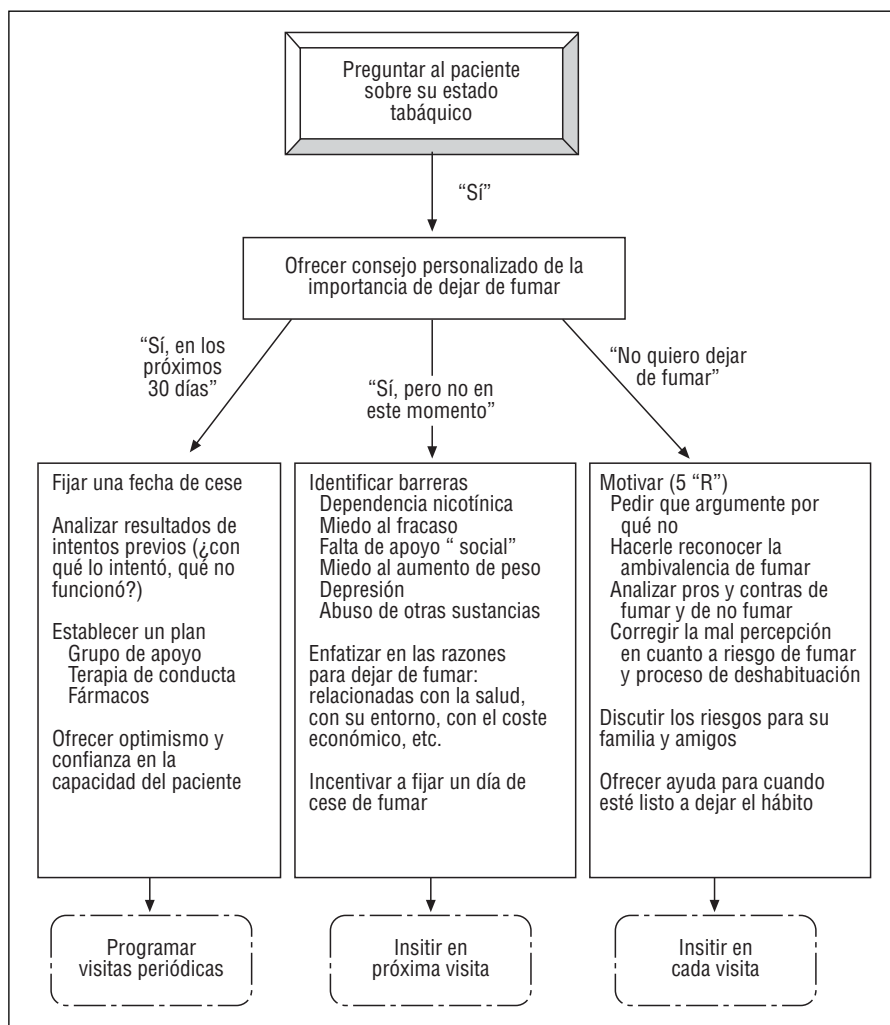


Figura 2 Estrategia propuesta de consejo médico⁶.

95% 1,38-1,77)³⁴. El problema de esta técnica es que requiere un doble acercamiento, reactivo del paciente que consulta y proactivo del consultor que contesta y estimula. Hay distintas terapias psicológicas de comportamiento útiles para dejar de fumar (cognitiva, de comportamiento y motivacional). En una revisión sistemática reciente, las intervenciones de comportamiento han mostrado un efecto significativo en lograr la abstinencia tabáquica (OR: 1,69; IC del 95% 1,33-2,14)³⁵. Las terapias “alternativas” como acupuntura, terapia láser, electroestimulación o hipnosis no han demostrado ser superiores a la no intervención; sin embargo, hay problemas metodológicos en los estudios disponibles³⁶. Finalmente, los programas de ejercicio físico han demostrado ser efectivos en mejorar las tasas de abstinencia³⁷.

Terapia de sustitución de nicotina

Los medicamentos nicotínicos disminuyen los síntomas de abstinencia al ocupar y desensibilizar los receptores de nicotina, haciendo más fácil la transición entre dejar de fumar y la abstinencia. Estos tratamientos deben administrarse por vías de absorción transdérmica o mucosa, ya que su

biodisponibilidad oral es muy baja debido al primer paso hepático. Hay distintas formas comerciales y todas son útiles (tabla 5). Globalmente, aumentan el éxito de la deshabituación en un 50-70% y el RR de lograr la abstinencia comparado con la no intervención es de 1,58 (IC del 95% 1,50-1,66). El número necesario de pacientes a tratar (NNT) para lograr una abstinencia se ha calculado en 23. Los efectos adversos habituales están relacionados con la intolerancia local del tratamiento (irritación de piel y mucosas, dispepsia, diarrea, etc.), y si bien se ha descrito mayor incidencia de episodios cardiovasculares, esto se ha desestimado en estudios amplios de revisión sistemática^{3,38}.

Bupropión

Es un fármaco no nicotínico, antidepresivo, que inhibe la recaptación de noradrenalina y dopamina aumentando los valores de estos NT en el cerebro. Además, es un antagonista no competitivo del receptor nicotínico de Ach. Así, sus efectos en la deshabituación tabáquica son 2: por un lado, mejora el humor relacionado con la abstinencia y, por otro, atenúa los síntomas físicos. Una revisión sistemática que incluyó 40 estu-

Tabla 5 Tipos comerciales de terapia de sustitución de nicotina disponibles y eficacia³⁸

Tipo	Dosis disponibles	RR de abstinencia (IC del 95%)
Chicles	2 y 4 mg	1,43 (1,33-1,53)
Parches transdérmicos	5-10-15 mg cada/ 16 h 7-14-21 mg cada/ 24 h	1,66 (1,53-1,81)
Inhalador	10 mg	1,90 (1,36-2,67)
Caramelos	1-2 mg	2,00 (1,63-2,45)
Spray nasal	0,5 mg/ dosis <i>spray</i>	2,02 (1,49-3,73)

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

dios aleatorizados con un seguimiento mayor a 6 meses concluyó que su uso es útil en la práctica clínica, con una superioridad de casi el doble en lograr la abstinencia (OR: 1,94; IC del 95% 1,72-2,19). El NNT calculado para lograr la abstinencia en un paciente es de 18. Los efectos adversos más frecuentes son insomnio (30-40%), boca seca (10%) y náuseas (5-10%). En un 0,1-0,3% pueden ocurrir reacciones alérgicas que van desde prurito hasta angioedema. Se han descrito casos de convulsiones y de ideas suicidas, por lo que, en pacientes con antecedente de epilepsia o de intento de suicidio está contraindicado. La dosis indicada es de 150 mg/ 24 h durante 3 días y, posteriormente, 150 mg/ 12 h durante 7-12 semanas. El día de cese del hábito tabáquico se establece tras 1 semana de haber iniciado el fármaco^{3,39}.

Vareniciclina

Este fármaco fue diseñado específicamente como tratamiento para la deshabituación tabáquica y aprobado para su comercialización en el año 2006. Su mecanismo de acción es antagonizar en forma parcial selectiva el receptor $\alpha 4 \beta 2$ nicotínico de Ach, ocasionando una liberación moderada y sostenida de dopamina. Por su efecto agonista disminuye los síntomas de abstinencia y por su efecto antagonista provoca una menor respuesta y menor satisfacción al fumar. Recientemente, en una revisión sistemática que incluyó 7 estudios que comparaban vareniciclina con placebo, el resultado fue significativamente mayor para lograr la abstinencia tras 6 meses con el fármaco (RR: 2,33; IC del 95% 1,95-2,80) con un NNT de 10. Los efectos adversos más frecuentes son estreñimiento (5-8%), flatulencia (6-9%), náuseas y vómitos (15-40%), cefaleas (15%), pesadillas (9-13%) e insomnio (18-19%). En la vigilancia posterior a la comercialización se han reportado agitación e ideas suicidas, por lo que médico y paciente deben estar atentos a posibles cambios de conducta. La posología indicada es de 0,5 mg/ 24 h días 1-3, 0,5 mg/ 12 h días 4-7 y 1 mg/ 12 h hasta completar 12 semanas. La toma debe iniciarse 1-2 semanas antes de la fecha fijada para dejar de fumar^{3,40}.

Otros fármacos

La nortriptilina ha mostrado ser eficaz con altas tasas de deshabituación tabáquica, sin embargo no está autorizada con esta indicación en ningún país. Clonidina, antidepressivos

tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina se han estudiado como tratamiento para dejar de fumar, pero todavía no hay evidencia suficiente en cuanto a beneficios y seguridad^{3,39}.

Prevención de las recaídas

Incluso las terapias más efectivas tienen un alto índice de fracaso. La continuación del fármaco que logra la abstinencia prolonga el tiempo hasta la recaída más que prevenirla⁴¹. La tasa de recaídas reportada es del 10-15% al año los primeros 3 años y luego disminuye a 5% al año. Así, se estima que a los 5 años la mitad de los pacientes ha vuelto a fumar⁴². En caso de recaídas se debe alentar al paciente, y comunicarle que en general se requieren varios intentos para lograr dejar de fumar. Con cada recaída el paciente aprende a conocer sus fuerzas y debilidades, la naturaleza de su adicción y los factores de riesgo para recaer⁴.

Conclusiones

El tabaquismo es una verdadera epidemia que causa una gran variedad de enfermedades. En pacientes con EC, el tabaquismo es el factor ambiental más conocido que afecta negativamente el curso de la enfermedad. Sin embargo, en los pacientes con EC, al igual que en todos los fumadores, es muy difícil que se deje el hábito sin ayuda médica. Es función del gastroenterólogo hacer una recomendación al respecto y ésta debe formar parte del tratamiento de la EC. Se debe recordar que cada paciente no aconsejado es una oportunidad perdida de optimizar no sólo el tratamiento de la enfermedad intestinal, sino también de mejorar su salud general y la de su entorno.

Conflicto de intereses

Las autoras han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:481-96.

2. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:848-59.
3. Hatsukami DK, Stead LF, Gupta PC. Tobacco addiction. *Lancet*. 2008;37:2027-38.
4. Giovino GA. The tobacco epidemic in the United States. *Am J Prev Med*. 2007;33:S18-26.
5. Cornuz J. Smoking cessation interventions in clinical practice. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;34:397-404.
6. Rigotti NA. Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med*. 2002;346:506-12.
7. Thorndike AN, Rigotti NA, Stafford RS, Singer DE. National patterns in the treatment of smokers by physicians. *JAMA*. 1998;279:604-8.
8. U.S. Department of Health and Human Services (USDHHS), The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General, USDHHS, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta GA: National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004.
9. Ekblom A. The epidemiology of IBD: a lot of data but little knowledge. How shall we proceed? *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:S32-4.
10. McGilligan VE, Wallace JM, Heavey PM, Ridley DL, Rowland IR. Hypothesis about mechanisms through which nicotine might exert its effect on the interdependence of inflammation and gut barrier function in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:108-15.
11. Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Smoking and Crohn's disease. *Br Med J*. 1984;289:954-6.
12. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1462-71.
13. Lindberg E, Järnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut*. 1992;33:779-82.
14. Brant SR, Picco MF, Achkar JP, Bayless TM, Kane SV, Brzezinski A, et al. Defining complex contributions of NOD2/ CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9:281-9.
15. Louis E, Michel V, Hugot JP, Peenaers C, Fontaine F, Delforge M, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/ CARD15 genotype. *Gut*. 2003;52:552-7.
16. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Cattan S, Gendre J. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:1403-11.
17. Breuer-Katschinski BD, Holländer N, Goebell H. Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:225-8.
18. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;98:1123-8.
19. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappello M, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1994;106:643-8.
20. Moskovitz D, McLeod RS, Greenberg GR, Cohen Z. Operative and environmental risk factors for recurrence of Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 1999;14:224-6.
21. Yamamoto T, Keighley MR. The association of cigarette smoking with a high risk of recurrence after ileocolonic resection for ileocecal Crohn's disease. *Surg Today*. 1999;29:579-80.
22. Kane SV, Flicker M, Katz-Nelson F. Tobacco use is associated with accelerated clinical recurrence of Crohn's disease after surgically induced remission. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:32-5.
23. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1996;110:424-31.
24. Russel MG, Volovics A, Schoon EJ, Van Wijlick EH, Logan RF, Shivananda S, et al. Inflammatory bowel disease: is there any relation between smoking status and disease presentation? European Collaborative IBD Study Group. *Inflamm Bowel Dis*. 1998;4:182-6.
25. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology*. 2001;120:1093-9.
26. Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J. Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008. Epub ahead of print.
27. Jones DT, Osterman MT, Bewtra M, Lewis JD. Passive smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2382-93.
28. Van der Heide F, Dijkstra A, Weersma RK, Albersnagel FA, Van der Logt EM, Faber KN, et al. Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009. Epub ahead of print.
29. Schmelzle J, Rosser WW, Birtwhistle R. Update on pharmacologic and nonpharmacologic therapies for smoking cessation. *Can Fam Physician*. 2008;54:994-9.
30. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD000165.
31. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz ER, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: Clinical Practice Guideline (revised 2000). Rockville, MD, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Dept of Health and Human Services, 2000. Disponible en: <http://www.ncbi.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat2.chapter.7644>
32. Niaura R. Nonpharmacologic therapy for smoking cessation: characteristics and efficacy of current approaches. *Am J Med*. 2008;121:S11-9.
33. Lancaster T, Stead LF. Self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD001118.
34. Stead LF, Lancaster T, Perera R. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002850.
35. Barth J, Critchley J, Bengel J. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD006886.
36. White AR, Rampes H, Campbell JL. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD000009.
37. Marcus BH, Albrecht AE, King TK, Parisi AF, Pinto BM, Roberts M, et al. The efficacy of exercise as an aid for smoking cessation in women: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 1999;159:1229-34.
38. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD000146.
39. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD000031.
40. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD006103.
41. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD003999.
42. Hughes JR, Peters EN, Naud S. Relapse to smoking after 1 year of abstinence: a meta-analysis. *Addict Behav*. 2008;33:1516-20.