

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**PULSICOOXIMETRÍA, COOXIMETRÍA EN AIRE ESPIRADO Y
ANÁLISIS DE COTININA EN ORINA EN LA
VALORACIÓN DEL CONSUMO DE TABACO
Y
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN
FUMADORES EN DESHABITUACIÓN**

JAVIER SÁNCHEZ-BORDONA MARQUÉS

VALLADOLID, 2012



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

TESIS DOCTORAL:

**PULSICOOXIMETRÍA, COOXIMETRÍA EN AIRE ESPIRADO Y
ANÁLISIS DE COTININA EN ORINA EN LA
VALORACIÓN DEL CONSUMO DE TABACO
Y
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN
FUMADORES EN DESHABITUACIÓN**

Presentada por JAVIER SÁNCHEZ-BORDONA MARQUÉS para optar
al grado de Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
PROF. DR. D. ANTONIO DUEÑAS LAITA
DR. D. MANUEL GONZÁLEZ SAGRADO

VALLADOLID, MAYO DE 2012

D. ANTONIO DUEÑAS LAITA, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Córdoba, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valladolid, y Profesor Titular de Toxicología Clínica de la Universidad de Valladolid,

CERTIFICA: Que Don Javier Sánchez-Bordona Marqués, Licenciado en Medicina por la Universidad de Salamanca, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado “PULSICOOXIMETRÍA, COOXIMETRÍA EN AIRE ESPIRADO Y ANÁLISIS DE COTININA EN ORINA EN LA VALORACIÓN DEL CONSUMO DE TABACO Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN FUMADORES EN DESHABITUACIÓN” como Tesis Doctoral.

Revisada la investigación realizada, que queda plasmada en la siguiente Memoria, estimo que reúne los requisitos precisos para ser presentada y defendida para optar al grado de Doctor.

Para que conste a los efectos oportunos, en Valladolid, a Mayo de 2012.

Fdo.: Prof. Dr. D. Antonio Dueñas Laita

D. MANUEL GONZÁLEZ SAGRADO, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca, y Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valladolid,

CERTIFICA: Que Don Javier Sánchez-Bordona Marqués, Licenciado en Medicina por la Universidad de Salamanca, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado “PULSICOOXIMETRÍA, COOXIMETRÍA EN AIRE ESPIRADO Y ANÁLISIS DE COTININA EN ORINA EN LA VALORACIÓN DEL CONSUMO DE TABACO Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN FUMADORES EN DESHABITUACIÓN” como Tesis Doctoral.

Revisada la investigación realizada, que queda plasmada en la siguiente Memoria, estimo que reúne los requisitos precisos para ser presentada y defendida para optar al grado de Doctor.

Para que conste a los efectos oportunos, en Valladolid, a Mayo de 2012.

Fdo.: Dr. D. Manuel González Sagrado

AGRADECIMIENTOS

Aunque aparezcan al principio de la tesis, los agradecimientos los estoy redactando después de haber terminado todo lo demás; un momento en el que uno se olvida de lo duro que ha sido el trabajo, pero de lo que no me olvido es de todas las personas que me han ayudado a trazar este camino, a recorrerlo y que, ahora, se alegran conmigo de haber llegado (casi) al final:

GRACIAS Dr. Dueñas y Dr. González, por haberme dado la oportunidad de realizar esta tesis, por sus enseñanzas y consejos, por todo el tiempo que le han dedicado, por el interés que han mostrado siempre, por su esfuerzo, por su cercanía, por sus ánimos y por todo lo que me han ayudado. Nunca olvidaré su generosidad.

GRACIAS Rosa y Tino, porque ha sido un placer trabajar con gente tan profesional y atenta como vosotros.

GRACIAS Elo... es difícil expresar en unas líneas todo lo que significas para mí. Fuiste la primera que me animó cuando surgió la idea de hacer un 'taller del tabaco', justo en ese momento en que uno necesitaba un empujoncito... y tú me lo diste. Todo lo que soy y espero llegar a ser como médico de familia lo he aprendido de ti y, lo que es aún mejor, contigo. GRACIAS por todo el tiempo que me has dedicado, por tu infinita generosidad, por tus enseñanzas (profesionales y personales) y por tu cariño.

GRACIAS Paqui, por colaborar conmigo en el Programa, por tu profesionalidad, tu interés y tu esfuerzo.

GRACIAS a todos los pacientes que participaron en el Programa de Deshabitación, por compartir sus ilusiones, miedos, alegrías y decepciones.

GRACIAS a todo el (“mi”) Equipo de Atención Primaria del Centro de Salud Plaza del Ejército de Valladolid. TODO con mayúsculas, porque desde la primera persona hasta la última, y desde el primer momento, me habéis apoyado y ayudado. Un GRACIAS muy especial a Puri, Charo, Susana, Nunchi, Belén y Eva, porque lo mejor del trabajo es cuando uno no solo hace compañeros, sino que también se lleva amigos.

GRACIAS a mis compañeros de familia y del hospital, especialmente Rosa, Lili, Cris, Paco, Úrsula y mi ‘coerre’ del alma Carmen.

GRACIAS a las mejores tutoras en el hospital y fuera de él que un residente de familia puede tener: Ana Santamarta, Rosa Giménez y Mari Luz Alonso.

GRACIAS a mis amigos (Julia, Bea, Serra, Pedro, Manu Ashton, Rubén, Edu, Óscar-Mayte, Yoli...), por estar ahí siempre que os necesito... y sobre todo TÚ ;)

GRACIAS a mis padres, mis hermanos y mis abuelos, porque sois la mejor familia del mundo.

A mis padres.

ÍNDICE GENERAL

	Hoja
1. INTRODUCCIÓN	19
2. REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA	22
3. OBJETIVOS	110
4. MATERIAL Y MÉTODOS	112
5. RESULTADOS	163
6. DISCUSIÓN	279
7. CONCLUSIONES	369
8. ANEXOS	374
9. ABREVIATURAS	383
10. BIBLIOGRAFÍA	392

1 INTRODUCCIÓN **19**

2 REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA **22**

2.1. HISTORIA DEL TABACO **23**

2.2. ¿QUÉ ES EL TABACO? **26**

2.3. TIPOS DE TABACO **27**

2.4. COMPONENTES DEL TABACO **29**

2.4.1. Componentes de la hoja de tabaco **29**

2.4.2. Componentes del humo del tabaco **29**

2.5. FARMACOLOGÍA DE LA NICOTINA **35**

2.5.1. Absorción **36**

2.5.2. Distribución **37**

2.5.3. Metabolismo **37**

2.5.4. Eliminación **38**

2.6. DEPENDENCIA AL TABACO **39**

2.6.1. Trastornos derivados del consumo **40**

2.6.2. Neurobiología de la adicción a nicotina **42**

2.7. PREVALENCIA DEL TABAQUISMO **45**

2.7.1. Prevalencia por sexo **46**

2.7.2. Prevalencia por edad **48**

2.8. EFECTOS DEL TABAQUISMO SOBRE LA SALUD	49
2.8.1. <u>Morbilidad asociada al consumo</u>	<u>49</u>
2.8.1.1. Enfermedades respiratorias	49
2.8.1.2. Enfermedades cardiovasculares	51
2.8.1.3. Cáncer	55
2.8.1.4. Otros efectos	57
2.8.2. <u>Mortalidad asociada al consumo</u>	<u>58</u>
2.8.3. <u>Tabaquismo pasivo</u>	<u>59</u>
2.9. DESHABITUACIÓN TABÁQUICA	62
2.9.1. <u>Modelo transteórico de cambio</u>	<u>62</u>
2.9.1.1. Etapas de cambio	64
2.9.1.2. Procesos de cambio	66
2.9.2. <u>Tratamiento del tabaquismo</u>	<u>67</u>
2.9.2.1. Tratamiento psicológico	67
2.9.2.1.1. <u>Intervención Breve. Terapia en precontempladores y contempladores</u>	<u>68</u>
2.9.2.1.2. <u>Intervención Intensiva</u>	<u>70</u>
2.9.2.1.3. <u>Intervención Especializada</u>	<u>71</u>
2.9.2.2. Tratamiento farmacológico	73
2.9.2.2.1. <u>Farmacoterapia antitabáquica de primera elección</u>	<u>73</u>
a) <i>Terapia Sustitutiva con Nicotina (TSN)</i>	73
b) <i>Bupropión</i>	75
c) <i>Vareniclina</i>	77
2.9.2.2.2. <u>Método RHD. Intervención Breve</u>	<u>80</u>
2.9.2.2.3. <u>Intervención Intensiva y Especializada</u>	<u>82</u>

2.10. MARCADORES DEL TABAQUISMO	83
2.10.1. <u>Biomarcadores de susceptibilidad</u>	<u>85</u>
2.10.2. <u>Biomarcadores de exposición</u>	<u>86</u>
2.10.3. <u>Biomarcadores de efecto</u>	<u>95</u>
2.10.4. <u>Otros marcadores del tabaquismo</u>	<u>98</u>
2.10.4.1. Aeromarcadores de exposición	98
2.10.4.2. Marcadores funcionales de efecto	101
2.10.4.3. Psicomarcadores de efecto	102

3 OBJETIVOS **110**

4 MATERIAL Y MÉTODOS **112**

4.1. DISEÑO Y ÁMBITO DE REALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	113
4.2. ENTORNO DE LA INVESTIGACIÓN	113
4.3. PROTOCOLO DE LA INVESTIGACIÓN	114
4.3.1. <u>Estudio de fumadores</u>	<u>114</u>
4.3.1.1. Población de estudio	115
4.3.1.2. Variables estudiadas	116
4.3.1.2.1. <u>Variables epidemiológicas</u>	<u>119</u>
4.3.1.2.2. <u>Variables clínicas</u>	<u>119</u>
a) <i>Variables referentes al hábito tabáquico</i>	119
b) <i>Programa de Deshabitación Tabáquica</i>	121
c) <i>Tensión arterial</i>	123

4.3.1.2.3. <u>Variables bioquímicas</u>	<u>124</u>
4.3.1.2.4. <u>Variables antropométricas</u>	<u>126</u>
4.3.1.2.5. <u>Síndrome Metabólico</u>	<u>128</u>
<i>a) Definición de la IDF</i>	<i>128</i>
<i>b) Definición de la AHA-NHLBI</i>	<i>130</i>
4.3.1.2.6. <u>Riesgo cardiovascular</u>	<u>131</u>
<i>a) Escala REGICOR</i>	<i>131</i>
<i>b) Escala SCORE</i>	<i>132</i>
4.3.2. <u>Estudio de pruebas diagnósticas de exposición al humo del tabaco</u>	<u>133</u>
4.3.2.1. Población de estudio	133
4.3.2.2. Variables estudiadas	136
4.3.2.2.1. <u>Pulsicooximetría</u>	<u>137</u>
<i>a) Introducción</i>	<i>137</i>
<i>b) Funcionamiento</i>	<i>137</i>
<i>c) Parámetros</i>	<i>138</i>
4.3.2.2.2. <u>Cooximetría en aire espirado</u>	<u>139</u>
<i>a) Introducción</i>	<i>139</i>
<i>b) Funcionamiento</i>	<i>139</i>
<i>c) Parámetros</i>	<i>139</i>
4.3.2.2.3. <u>Análisis de cotinina en orina</u>	<u>141</u>
<i>a) Introducción y valores de referencia</i>	<i>141</i>
<i>b) Recogida de la orina</i>	<i>142</i>
4.4. RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS	143
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	143
4.5.1. <u>Análisis descriptivo</u>	<u>144</u>

4.5.2. <u>Análisis bivariante</u>	<u>144</u>
4.5.3. <u>Estudio de pruebas diagnósticas</u>	<u>145</u>
4.5.3.1. Validez	145
4.5.3.1.1. <u>Curva ROC</u>	<u>146</u>
4.5.3.1.2. <u>Medidas de validez</u>	<u>148</u>
<i>a) Medidas de validez interna</i>	<i>149</i>
<i>a.1) Sensibilidad</i>	<i>149</i>
<i>a.2) Especificidad</i>	<i>149</i>
<i>a.3) Tasa de falsos positivos</i>	<i>150</i>
<i>a.4) Tasa de falsos negativos</i>	<i>150</i>
<i>b) Medidas de validez externa</i>	<i>151</i>
<i>b.1) Valores predictivos</i>	<i>151</i>
<i>b.2) Razones de verosimilitud</i>	<i>152</i>
<i>c) Medidas de validez global</i>	<i>153</i>
<i>c.1) Eficiencia</i>	<i>153</i>
<i>c.2) Índice de Youden</i>	<i>153</i>
<i>c.3) Odds ratio diagnóstica</i>	<i>154</i>
<i>c.4) Área bajo la curva ROC</i>	<i>154</i>
4.5.3.2. Correlación y regresión	156
4.5.3.2.1. <u>Correlación</u>	<u>156</u>
4.5.3.2.2. <u>Regresión</u>	<u>158</u>
4.5.3.3. Fiabilidad	159
4.6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	161
4.7. ASPECTOS ÉTICOS	161

5.1. ESTUDIO DE FUMADORES	164
5.1.1. <u>Estadística descriptiva</u>	<u>164</u>
5.1.1.1. Variables epidemiológicas	164
5.1.1.1.1. <u>Edad</u>	<u>164</u>
5.1.1.1.2. <u>Sexo</u>	<u>164</u>
5.1.1.2. Variables clínicas	165
5.1.1.2.1. <u>Variables referentes al hábito tabáquico</u>	<u>165</u>
a) <i>Edad de inicio en el consumo de tabaco</i>	165
b) <i>Número de años fumando</i>	165
c) <i>Número de cigarrillos fumados diariamente</i>	166
d) <i>Índice paquetes-año</i>	167
e) <i>Dependencia física: Test de Fagerström</i>	167
f) <i>Convivientes fumadores activos</i>	170
5.1.1.2.2. <u>Programa de Deshabitación Tabáquica</u>	<u>171</u>
a) <i>Tiempo máximo sin fumar previamente</i>	171
b) <i>Fase de Prochaska y DiClemente</i>	172
c) <i>Motivación para el abandono: Test de Richmond</i>	173
d) <i>Reducción del consumo en el Programa</i>	175
e) <i>Abstinencia continua del tabaco en el Programa</i>	176
f) <i>Tratamiento farmacológico del tabaquismo</i>	178
f.1) <i>Tratamiento farmacológico inicial</i>	178
f.2) <i>Tratamiento farmacológico alternativo</i>	179
5.1.1.2.3. <u>Tensión arterial: Hipertensión arterial y tratamiento antihipertensivo</u>	<u>181</u>

5.1.1.3. Variables bioquímicas	183
5.1.1.3.1. <u>Glucosa plasmática en ayunas: Diabetes mellitus y tratamiento antidiabético</u>	<u>183</u>
5.1.1.3.2. <u>Triglicéridos, Colesterol-HDL y Colesterol total: Dislipemia y tratamiento hipolipemiante</u>	<u>185</u>
5.1.1.4. Variables antropométricas	188
5.1.1.4.1. <u>Peso</u>	<u>188</u>
5.1.1.4.2. <u>Talla</u>	<u>188</u>
5.1.1.4.3. <u>Índice de masa corporal</u>	<u>189</u>
5.1.1.4.4. <u>Perímetro de cintura</u>	<u>191</u>
5.1.1.5. Síndrome Metabólico	192
5.1.1.5.1. <u>Definición de la IDF</u>	<u>192</u>
5.1.1.5.2. <u>Definición de la AHA-NHLBI</u>	<u>193</u>
5.1.1.6. Riesgo cardiovascular	195
5.1.1.6.1. <u>Escala REGICOR</u>	<u>195</u>
5.1.1.6.2. <u>Escala SCORE</u>	<u>196</u>
5.1.2. <u>Estadística inferencial (I): Sexo</u>	<u>197</u>
5.1.3. <u>Estadística inferencial (II): Edad</u>	<u>208</u>
5.1.4. <u>Estadística inferencial (III): Síndrome Metabólico</u>	<u>219</u>
5.1.5. <u>Estadística inferencial (IV): Consumo diario de cigarrillos</u>	<u>226</u>
5.2. ESTUDIO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE EXPOSICIÓN	
AL HUMO DEL TABACO	239
5.2.1. <u>Estadística descriptiva</u>	<u>240</u>
5.2.1.1. Pulsicooximetría	240
5.2.1.2. Cooximetría en aire espirado	242

5.2.1.3. Análisis de cotinina en orina	243
5.2.2. <u>Estadística inferencial</u>	<u>244</u>
5.2.2.1. Diferencias por sexo	244
5.2.2.2. Diferencias por edad	246
5.2.2.3. Diferencias por consumo diario	248
5.2.2.3.1. <u>Fumadores versus No fumadores</u>	<u>248</u>
5.2.2.3.2. <u>Diferencias por grados de consumo diario de tabaco</u>	<u>250</u>
5.2.3. <u>Curvas ROC</u>	<u>253</u>
5.2.4. <u>Estudio de validez</u>	<u>257</u>
5.2.4.1. Medición de la carboxihemoglobina	257
5.2.4.1.1. <u>Pulsicooximetría</u>	<u>257</u>
5.2.4.1.2. <u>Cooximetría en aire espirado</u>	<u>259</u>
5.2.4.2. Análisis de cotinina en orina	261
5.2.4.2.1. <u>Análisis de cotinina en orina sin ajuste</u>	<u>261</u>
5.2.4.2.2. <u>Análisis de cotinina en orina ajustada por creatinina urinaria</u>	<u>263</u>
5.2.5. <u>Estudio de correlación</u>	<u>265</u>
5.2.5.1. Medición de la carboxihemoglobina	265
5.2.5.2. Análisis de cotinina en orina	266
5.2.5.3. Correlación entre consumo y pruebas	267
5.2.6. <u>Estudio de regresión</u>	<u>268</u>
5.2.6.1. Análisis de cotinina en orina	268
5.2.6.2. Consumo diario y cooximetría en aire espirado	270

5.2.7. <u>Estudio de fiabilidad: Concordancia entre el pulsicooxímetro y el cooxímetro para aire espirado</u>	<u>273</u>
5.2.7.1. Coeficiente de correlación intraclase	273
5.2.7.2. Método de Bland-Altman	274
5.2.7.2.1. <u>Diferencias por sexo</u>	<u>276</u>
5.2.7.2.2. <u>Diferencias por edad</u>	<u>277</u>
5.2.7.2.3. <u>Diferencias por consumo diario de cigarrillos</u>	<u>278</u>

6 DISCUSIÓN **279**

6.1. ESTUDIO DE FUMADORES	280
6.1.1. <u>Descripción de la muestra: edad y sexo</u>	<u>281</u>
6.1.2. <u>Hábito tabáquico</u>	<u>283</u>
6.1.3. <u>Deshabitación tabáquica</u>	<u>293</u>
6.1.4. <u>Síndrome Metabólico. Riesgo cardiovascular</u>	<u>308</u>
6.2. ESTUDIO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE EXPOSICIÓN	
AL HUMO DEL TABACO	339
6.2.1. <u>Descripción de las pruebas</u>	<u>340</u>
6.2.2. <u>Validez de las pruebas</u>	<u>351</u>
6.2.2.1. Validez de la medición de la carboxihemoglobina	353
6.2.2.2. Validez del análisis de cotininuria	356
6.2.2.3. Validez comparada de las tres pruebas	359
6.2.3. <u>Fiabilidad: Pulsicooxímetro versus Cooxímetro para aire espirado</u>	<u>361</u>
6.2.4. <u>Limitaciones del estudio de pruebas</u>	<u>364</u>

7 CONCLUSIONES **369**

8 ANEXOS **374**

ANEXO 1. TEST DE FAGERSTRÖM 375

ANEXO 2. TEST DE RICHMOND 376

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO 377

ANEXO 4. ESCALA REGICOR 378

ANEXO 5. ESCALA SCORE 382

9 ABREVIATURAS **383**

10 BIBLIOGRAFÍA **392**

1. INTRODUCCIÓN

Desde que Colón y sus expedicionarios lo descubren en el Nuevo Mundo, el tabaco ha ido adquiriendo una importancia social y sanitaria como ninguna otra droga, situándose el consumo de cigarrillos a nivel mundial alrededor de los seis billones anuales y convirtiéndose en la primera causa aislada de morbilidad y mortalidad prematuras y prevenibles en los países desarrollados^{1,2}.

El tabaquismo, considerado un factor de riesgo cardiovascular mayor, favorece la progresión de la aterosclerosis, especialmente en pacientes con hipertensión o diabetes mellitus³. Se ha relacionado también con enfermedades respiratorias y neoplásicas, así como con problemas en el embarazo y el parto, entre otros. Asimismo, la exposición involuntaria al humo del tabaco (*tabaquismo pasivo*) produce múltiples efectos nocivos en la salud de los no fumadores.

La dependencia tabáquica, causada por la nicotina, necesita un abordaje clínico similar al de otros problemas de salud de tipo crónico, con un diagnóstico correcto que permita pautar el tratamiento (en este caso, psicofarmacológico) y el seguimiento más apropiados. Pero para ello es fundamental conocer el interés del paciente por llevar a cabo un intento serio de abandono del tabaco, ya que aunque la mayoría quiere dejarlo son varias las fases por las que un fumador pasa antes de lograr una abstinencia definitiva.

Por otro lado, en el análisis de la exposición humana a agentes tóxicos, como el tabaco, se utiliza cada vez más la determinación de marcadores, principalmente biológicos, con diversas finalidades; entre ellas, conocer el riesgo de desarrollar patologías secundarias al tabaquismo, reforzar la motivación del consumidor en deshabituación o contrastar su

autodeclaración de abstinencia. Es también muy frecuente el uso de marcadores psicológicos, en forma de cuestionarios y escalas, que permiten llevar a cabo una mejor evaluación del fumador, orientando así su manejo de un modo más eficaz.

En este sentido, se estima que entre el 30 y el 40% de las personas que dejan de fumar, habiendo recibido un diagnóstico y tratamiento adecuados, mantiene su abstinencia al año⁴.

Todo lo expuesto justifica, por un lado, el estudio de pruebas diagnósticas, basadas en la determinación de biomarcadores de exposición al humo del tabaco; y, por otro, el estudio clínico de fumadores participantes en un programa de deshabituación, organizado en el ámbito de la Atención Primaria.

2. REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA

2.1. HISTORIA DEL TABACO

Valladolid, 20 de Mayo de 1506.

Esas son la ciudad y la fecha en las que se escribe la última página en la vida del que seguramente sea el más famoso navegante de todos los tiempos, Cristóbal Colón.

Solo catorce años antes, en 1492, los Reyes Católicos suscriben las Capitulaciones de Santa Fe, que son los documentos donde se recogen los acuerdos alcanzados entre los reyes y el navegante en relación con la expedición a las Indias. En esos documentos se concede a Colón, entre otras cosas, la décima parte de todas las mercancías que hubiese en los territorios conquistados. Entre esos productos, estaba el *tabaco*.

Los colonizadores, al llegar a Guanahani (renombrada como San Salvador), son recibidos por sus habitantes con una ofrenda de hierbas de olor especial. Habían descubierto el tabaco.

Rodrigo de Jerez y Luis de Torres, expedicionarios de Colón, explorando lo que es la actual isla de Cuba ven a los indígenas con hierbas secas, recubiertas por una hoja también seca, que encendían por un extremo e inhalaban por el otro. Fueron los primeros occidentales en ver fumar.

Sin embargo, cuando se coloniza América, el producto estaba ya extendido por gran parte del continente. Su origen se centra en la cordillera andina, en la zona entre Ecuador y Perú, seis mil años antes del nacimiento de Cristo¹.

Al volver del Nuevo Continente, los exploradores lo introducen en España. Su uso se fue extendiendo debido a sus propiedades psicoactivas y a la difusión de supuestas propiedades curativas, y así acabaría llegando al resto de Europa, Asia y África.

A principios del siglo XVIII, ya se comercializaba en todo el mundo, y su consumo siguió creciendo hasta hacerse masivo, gracias al desarrollo del cigarro y, posteriormente, en el siglo XIX, del cigarrillo.

Sin embargo, la polémica ha acompañado siempre al tabaco, desde sus orígenes, entre sus defensores y sus detractores, y ésta sigue vigente hoy en día. Por un lado, el tabaco se empleó para celebraciones rituales, sociales y religiosas, atribuyéndole propiedades medicinales y, a veces, incluso mágicas. Por otro, también están los que vieron en él un elemento perjudicial para la salud, y en el fumar una práctica demoníaca.

Las primeras referencias médicas contrarias al uso del tabaco, en el siglo XVII, ya registraban efectos nocivos que esta sustancia producía en órganos como el hígado, el cerebro o el corazón. Pero es en el siglo XX cuando empiezan a desarrollarse estudios de investigación que demuestran la asociación entre el consumo de tabaco y determinadas enfermedades, como el cáncer de pulmón^{5,6,7}. En los años setenta de dicho siglo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) da la voz de alarma sobre los efectos perjudiciales desarrollados también en personas expuestas pasivamente al humo del tabaco.

En paralelo a estas revelaciones, la sociedad ha ido adquiriendo poco a poco conciencia de las consecuencias del tabaquismo, y también los gobiernos, poniendo en marcha medidas para su prevención y control. En España, en 1935, aparece la primera normativa sobre el consumo en sitios públicos, que prohibía fumar en cines y teatros para evitar “impurificar la atmósfera” de los mismos (Reglamento de Espectáculos Públicos, Art. 92)⁸. Las restricciones se han ido endureciendo hasta 2005, que se aprueba la Ley de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco.

Esa normativa, conocida popularmente como *Ley Antitabaco*, fue ampliada a finales de 2010 (haciéndose efectiva el 2 de Enero de 2011) con la prohibición total del consumo en todos los espacios públicos cerrados. Son muchas las personas que se han manifestado tanto a favor como en contra de esta reforma:

- No fumadores para los que la ley supone una garantía de su derecho a la salud por evitar la contaminación pasiva.
- Fumadores que ven en ella una oportunidad para disminuir o abandonar su dependencia.
- Otras personas que exigen una legislación más eficaz que financie el tratamiento y seguimiento del tabaquismo.
- Por último, también están los que creen que la ley restringe las libertades individuales.

En cualquier caso, el debate en torno al tabaco, como decíamos, ha existido siempre; y es que la biografía del tabaco es una historia de ‘amor y odio’.

2.2. ¿QUÉ ES EL TABACO?

Hay autores que creen que la palabra ‘tabaco’ proviene del artefacto, en forma de cilindro hueco, que usaban algunos nativos del Nuevo Mundo para la combustión de la hoja seca y que denominaban *tobago*. Otros defienden el origen árabe del término, porque antes del descubrimiento de América ya se empleaba en España *tabacco* (del árabe *tubbak*), para referirse a diversas hierbas con efecto narcótico.

El tabaco es un producto agrícola, procesado a partir de las hojas de una planta que el científico sueco Linneo denominó *Nicotiana tabacum*, de la familia de las solanáceas. La *Nicotiana tabacum* es un híbrido de la *Nicotiana sylvestris* y la *Nicotiana tomentosifosa*, y se puede clasificar en cuatro variedades: *havanensis*, *brasilensis*, *virginica* y *purpurea*. A partir de estas variedades, y dependiendo de la forma de cultivo, se obtienen los distintos tipos de tabaco que se comercializan. En algunos lugares se cultiva también otra especie, la *Nicotiana rustica* (tabaco menor), mucho menos comercial⁹. El nombre del género, *Nicotiana*, se debe al embajador francés en Portugal Jean Nicot, quien introdujo el tabaco en la realeza europea en el siglo XVI, al enviar a París hojas de tabaco a la reina Catalina de Médicis con fines analgésicos.

Los requerimientos edafoclimáticos para el cultivo del tabaco son un ambiente húmedo, con una temperatura óptima que oscila entre 18 y 28° C, y un suelo franco, fértil y bien drenado, ya que excesos de agua perjudican el proceso. La calidad del tabaco depende, en gran parte, de una fase característica de su ciclo de cultivo conocida como *curado*, a través del cual las hojas de la planta pierden agua, manteniéndose así activas por más tiempo, para que puedan producirse en ellas los cambios bioquímicos necesarios¹⁰.

2.3. TIPOS DE TABACO

Según la forma de consumir el tabaco, se distinguen dos tipos¹:

1) **Tabaco sin humo:**

No hay combustión, puesto que el tabaco no se quema, y por tanto no se genera humo.

Se consume por vías oral y nasal, y hay tres formas principales, que son el rapé, el tabaco de mascar y el pan masala:

- El *rapé seco* es un tabaco que se aspira en polvo por la nariz, absorbiéndose a través de la mucosa nasal. Fue muy consumido en Europa hasta el siglo XVIII, antes de la llegada del cigarro. También puede tomarse oralmente.

El *rapé húmedo* es tabaco molido que se deja en la boca, entre la mejilla y la encía, absorbiéndose vía mucosa.

- El *tabaco de mascar* se creía que era más seguro que el tabaco para fumar, pero se ha demostrado que, entre otras cosas, aumenta el riesgo de cáncer oral^{11,12}.
- El *pan masala*, también conocido como ‘nuez de betel’ (*betel quid*), consiste en una pasta seca mezcla de tabaco, nuez de areca y saborizantes, que está recubierta por una hoja de betel. Se consume principalmente en la India, mascándolo o chupándolo suavemente.

El tabaco sin humo se ha relacionado, además de con el cáncer^{13,14,15} (Véase apartado 2.8.1.3), con múltiples patologías, como la leucoplasia oral^{16,17}, la periodontitis o la dependencia nicotínica¹⁸. Respecto al riesgo de enfermedad cardiovascular, existen estudios que avalan su asociación con el tabaco sin humo¹⁹, pero hay otros que no²⁰.

2) Tabaco con humo:

El humo es generado por la combustión incompleta del tabaco, y sus componentes absorbidos a través de los pulmones mediante el acto de fumar o por inhalación pasiva.

La forma más común de consumo, a nivel mundial, son los *cigarrillos manufacturados*; pero existen otros métodos, algunos de los cuales son característicos de determinadas zonas geográficas: *cigarros*, *kreteks* (en Indonesia), *beedies* (o bidis, el ‘tabaco de los pobres’ en la India), *pipas*, etc.

2.4. COMPONENTES DEL TABACO

2.4.1. COMPONENTES DE LA HOJA DE TABACO

En función de la variedad de tabaco que se cultive y también de la forma de cultivarlo, la composición de la hoja variará, pero básicamente está constituida por agua y materia seca²¹:

- El contenido en agua varía desde el 80-90% original hasta un 20%, aproximadamente, al final del proceso de curado.
- La materia seca es el residuo sólido que queda al terminar el curado, y que se compone de más de 2.500 sustancias, fundamentalmente orgánicas (75-89%), tanto nitrogenadas (alcaloides como la nicotina, proteínas, aminoácidos, amoníaco), como no nitrogenadas (carbohidratos, polifenoles, glucósidos, pectinas, ácidos orgánicos, sustancias aromáticas). Las no nitrogenadas influyen directamente en la calidad final del tabaco (aroma, sabor, color), mientras que las nitrogenadas guardan una relación inversa. La materia seca también posee sustancias inorgánicas, entre las que destacan sales minerales y óxidos de calcio y potasio.

2.4.2. COMPONENTES DEL HUMO DEL TABACO

Aunque Wakeham, a comienzos de los años setenta del siglo pasado, cifró en 100.000 los posibles componentes del humo del tabaco²², lo cierto es que hoy en día hay identificados algo más de 7.000²³.

El humo, que se produce por la combustión incompleta del tabaco, es un conjunto de gases y partículas (Tablas 2.1 y 2.2), donde destacan la nicotina, el monóxido de carbono y más de sesenta carcinógenos.

La composición del humo del tabaco depende de diversos factores, como son las características del propio tabaco y su procesamiento, el diseño del cigarrillo (diámetro, longitud, papel, filtro), la combustión, o la manera en la que cada fumador da la bocanada.

Con la combustión del tabaco, se forman dos corrientes distintas de humo:

- La *corriente principal* (CP) (del inglés, *mainstream smoke*), que es el humo inhalado por el fumador al dar una calada, formado principalmente por partículas. Su pH oscila entre 6,0 y 6,6.
- La *corriente secundaria o lateral* (CS) (*sidestream smoke*), más tóxica, se genera durante la combustión espontánea del tabaco entre calada y calada. Esta combustión es más pobre en oxígeno y alcanza menos temperatura que la que genera la CP. Aunque los componentes son similares a los de la CP, hay diferencias cuantitativas importantes. Su pH oscila entre 6,7 y 7,5.

El *humo ambiental del tabaco* (HAT) está formado por la CP que exhala el fumador, los contaminantes que difunden a través de la envoltura del cigarrillo y, principalmente, por la CS. Entre calada y calada, como la temperatura en el extremo ardiente del cigarrillo (zona de combustión) es menor, se acumulan en la CS más productos tóxicos. Sin embargo, al entrar en contacto la CS con el aire ambiental, se produce una dilución que reduce sustancialmente la concentración inhalada por aquellos que están expuestos de forma involuntaria al humo^{21,24,25,26,27,28}.

Componente	Concentración media por cigarrillo
Monóxido de carbono	2-41 mg
Dióxido de carbono	20-65 mg
Óxido nítrico	100-607 µg
Amoniaco	10-130 µg
Cianuro de hidrógeno	99-568 µg
Tolueno	20-200 µg
Benceno	12-106 µg
Acetona	50-829 µg
Acetaldehído	18-2133 µg
Formaldehído	12-106 µg
Piridina	3-80 µg
Isopreno	0,2-0,4 mg
Acroleína	51-223 µg
Acrilonitrilo	3-15 mg
Butadieno	25-40 µg

Tabla 2.1. Principales gases presentes en el humo del tabaco^{21,24,25,27}.

Componente	Concentración media por cigarrillo	
Alquitrán (*)	Benzo(a)pireno	6-42 ng
	Nornicotina / NNN	50-100 µg / 100-3700 ng
	Anabasina	5-12 µg
	Anatabina	2-20 µg
	Catecol	28-500 µg
	Quinolina	0,3-2,7 µg
	NNK	54-770 ng
	Hidroquinona	28-300 µg
	Ácido glicólico	37-126 µg
	Fenol	7-160 µg
	Cadmio	31-222 ng
Nicotina	0,5-3,3 mg	
Agua	1-4 mg	

Tabla 2.2. Principales partículas presentes en el humo del tabaco^{21,24,25,27}.

(*) Alquitrán: Conjunto de partículas que quedan en el humo tras sustraer el agua y la nicotina.

■ *NNN*, N'-nitrosornicotina; *NNK*, 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona.

Los tóxicos más destacables que contiene el humo del tabaco son los siguientes:

1) Nicotina:

Cuando un fumador siente la necesidad de encender un cigarrillo, es porque su cerebro le está pidiendo nicotina. La nicotina es, por tanto, el componente más característico del tabaco, responsable de la dependencia al mismo. Pertenece al grupo de los alcaloides, y es sintetizada en la zona de mayor actividad de las raíces de la planta, depositándose posteriormente en las hojas²⁴. Produce efectos estimulantes a nivel cerebral, facilitando la atención y la memoria, disminuyendo la irritabilidad y el estrés, y mejorando el estado de ánimo, que actuarían como reforzadores del consumo. A nivel cardiovascular produce una elevación aguda de la presión arterial, un aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica, además de vasoconstricción periférica²⁹.

La farmacología de la nicotina y la dependencia a la misma se explican en los apartados 2.5 y 2.6, respectivamente.

2) Monóxido de carbono:

Es un gas incoloro, inodoro e insípido, asfixiante, producido durante la combustión incompleta del tabaco. Después de inhalado, el CO llega a la sangre para unirse a la hemoglobina, por la que tiene una afinidad aproximadamente 200 veces superior a la del oxígeno, formándose *carboxihemoglobina* (COHb). El CO desplaza así al oxígeno e interfiere en su transporte a los tejidos, produciendo una desviación de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda. El CO también tiene gran afinidad por la mioglobina, produciendo un defecto en la oxigenación del miocardio y de la musculatura esquelética. Además, puede combinarse con la citocromo-c-oxidasa y bloquear así la respiración celular y la síntesis de ATP.

3) Carcinógenos:

La *International Agency for Research on Cancer* (IARC), perteneciente a la OMS, establece una serie de grupos (1, 2A, 2B, 3, 4) para clasificar la carcinogenicidad de un agente. En el tabaco se han identificado 11 tóxicos que forman parte del grupo 1 de la IARC, es decir, probados carcinógenos humanos (Tabla 2.3)²⁵. Además, contiene 11 probables (Grupo 2A) y 40 posibles (Grupo 2B) carcinógenos humanos. La mayor parte de las sustancias carcinógenas presentes en el humo del tabaco se encuentran en el alquitrán como partículas, y pertenecen a grupos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), las aminas aromáticas o las N-nitrosaminas, entre otros.

2-naftilamina
4-aminobifenil
Benceno
Cloruro de vinilo
Óxido de etileno
Arsénico
Berilio
Níquel
Cromo
Cadmio
Polonio-210

Tabla 2.3. Carcinógenos del humo del tabaco en humanos

(Grupo 1 de la *International Agency for Research on Cancer*, IARC).

Los carcinógenos ejercen sus efectos mediante varios mecanismos fisiopatológicos: depresión inmunitaria, alteraciones enzimáticas y acción tóxica directa sobre el ADN celular²⁴.

4) Otros tóxicos²⁴:

- Aditivos
- Oxidantes
- Fenoles
- Aldehídos arílicos (acroleínas), etc.

El proceso de introducción de cualquiera de los componentes tóxicos del tabaco hasta su diana de acción en el organismo se puede dividir en tres etapas:

- 1) Exposición: Son todos los procesos que tienen lugar entre los distintos tóxicos y la influencia que ejercen sobre ellos factores ambientales como la luz, la temperatura o la humedad.
- 2) Toxicocinética: Representa la absorción del tóxico en el organismo y los procesos que se derivan de ella, como son el transporte a través de fluidos corporales, distribución y acumulación en tejidos y órganos, biotransformación en metabolitos y eliminación. La fase toxicocinética de la nicotina, dada su importancia, se recoge en el siguiente apartado (Apartado 2.5).
- 3) Toxicodinamia: Comprende la interacción del tóxico con los receptores celulares, para así dar lugar al efecto. En el apartado 2.6.2 está recogida la fase toxicodinámica de la nicotina, que supone la base de la adicción al tabaco.

Tanto los procesos toxicocinéticos como los toxicodinámicos dependen de varios factores, como la composición y propiedades físico-químicas de los tóxicos, o la estructura y propiedades de las células y las membranas pericelulares³⁰.

2.5. FARMACOLOGÍA DE LA NICOTINA

La nicotina es una amina terciaria que posee en su estructura un anillo piridínico y otro pirrolidínico (Figura 2.1). Tiene dos isómeros, L-nicotina y D-nicotina, siendo el primero la forma farmacológicamente más activa y el que se encuentra en la planta del tabaco. En el humo, debido probablemente a una racemización durante la combustión, existe también D-nicotina³¹.

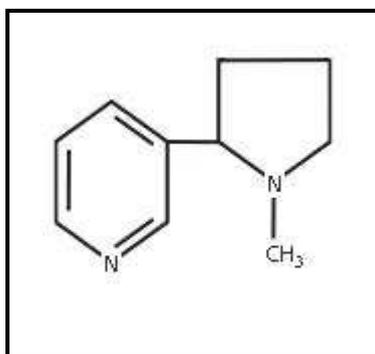


Figura 2.1. Estructura química de la nicotina.

La nicotina se sintetiza en la raíz de la planta y, a través de la savia, llega a las hojas. Las hojas situadas en la parte más alta del tallo poseen mayor cantidad de nicotina que las que se encuentran más abajo.

El tabaco “light” no se denomina así porque contenga menos nicotina, sino porque tiene una cantidad menor de tabaco. De hecho, para compensar ese defecto de tabaco suele contener más nicotina.

La nicotina es el principal alcaloide presente en el tabaco, pero éste también posee otros, que pueden influir en sus efectos: normicotina, anabasina, anatabina, miosmina, nicotirina, entre otros³¹.

2.5.1. ABSORCIÓN

La absorción de la nicotina a través de las membranas biológicas depende del pH. Es una base débil, que tiene un pKa de 8. En un medio ácido, la nicotina predomina en su forma ionizada, atravesando con dificultad las membranas; mientras que en un medio básico, predomina la forma no ionizada, que las atraviesa fácilmente.

El pH del cigarrillo es ácido, por lo que la absorción de la nicotina a nivel oral es muy pequeña. La mayor parte se absorbe a nivel alveolar, debido al pH más neutro que tienen las vías aéreas bajas. Por otro lado, el cigarro, la pipa y también el tabaco de mascar tienen un pH alcalino, que facilita la absorción de la nicotina a través de la mucosa oral. Así, los fumadores de cigarrillos o de pipa no necesitan inhalar el humo para absorber la mayor parte de la nicotina.

Respecto a la absorción vía digestiva, como el pH gástrico es ácido, la nicotina se absorbe mal; sin embargo, es mejor en el intestino delgado, al tener un pH más alcalino y una gran superficie absorbente. En cualquier caso, la biodisponibilidad de la nicotina, a través del tracto digestivo, es inferior, porque se metaboliza en el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica, hecho que no sucede en la absorción a través de los pulmones ni de la mucosa oral, ni tampoco a través de la mucosa nasal^{24,31}.

En cuanto a la absorción cutánea de la nicotina, se ha descrito la *enfermedad del tabaco verde* (ETV) (del inglés, *green tobacco sickness*), para definir al síndrome que puede aparecer en los trabajadores que tienen contacto directo con las plantas del tabaco durante su cultivo y recolección. Se produce por la absorción de nicotina, principalmente a través de las manos, y consiste en cefalea, náuseas y vómitos, debilidad, palidez, mareo, diaforesis, escalofríos, abdominalgia, diarrea e hipersalivación³².

2.5.2. DISTRIBUCIÓN

Cuando la nicotina es absorbida a nivel alveolar, pasa a la circulación pulmonar. En sangre ($\text{pH} = 7,40 \pm 0,05$), el 30% de la nicotina está en forma no ionizada, que es hidro- y liposoluble, por lo que atraviesa fácilmente las membranas celulares, entre ellas la barrera hematoencefálica. De esta forma, a los pocos segundos de absorberse llega al cerebro, lo que explica su gran poder adictógeno.

El pico de concentración de nicotina en plasma se obtiene antes con el cigarrillo, pero dura menos tiempo; mientras que con el cigarro, la pipa y el tabaco de mascar se obtiene más tarde, pero dura más tiempo. Además, el fumador puede ajustar su nicotinemia, a través de las caladas, de forma que inhalaciones más profundas, o más frecuentes, aumentan la concentración plasmática de nicotina^{24,31}.

La nicotina también puede atravesar la barrera placentaria, produciendo efectos perjudiciales en la salud del feto³³; asimismo puede aparecer en la leche materna³⁴, dando lugar a un cuadro de intoxicación nicotínica en el lactante en forma de náuseas y vómitos.

2.5.3. METABOLISMO

La nicotina se metaboliza fundamentalmente a nivel hepático, pero una pequeña parte lo hace a través de los pulmones y del riñón. Sus dos principales metabolitos son la *cotinina* y la *nicotina-1'-N-óxido*. A dosis altas, la nicotina es capaz de inhibir su propio metabolismo; mientras que dosis bajas mantenidas lo favorecen^{24,31}.

2.5.4. ELIMINACIÓN

La vida media de la nicotina es de aproximadamente dos horas. Las tres cuartas partes del tóxico absorbido se eliminan dentro de las primeras 24 horas, y el 90% en 72 horas.

La nicotina se excreta por la orina principalmente, pero también a través del sudor o la saliva. La eliminación de la nicotina a través de la orina depende del pH de la misma.

Así, en una orina ácida, la reabsorción tubular de la nicotina (principalmente ionizada) es pequeña, por lo que el aclaramiento renal es mayor y se elimina más. Sin embargo, en orinas alcalinas, la cantidad de nicotina (no ionizada) que se reabsorbe es mayor y por ello es menor su aclaramiento renal, y se elimina menos^{24,31,35}.

2.6. DEPENDENCIA AL TABACO

El tabaquismo es una enfermedad adictiva, crónica, que tiene a la nicotina como principal responsable de la avidez que genera el tabaco en los fumadores. De hecho, el poder adictógeno de la nicotina se ha equiparado al de sustancias como el cannabis, la mescalina o el LSD (dietilamida del ácido lisérgico). La adicción que induce es inferior, sin embargo, a la que provocan la heroína, el alcohol o la cocaína³⁶.

El término *adicción* se define como el uso compulsivo, sin control, de una droga, a pesar de sus consecuencias negativas y graves. De esta forma, la vida del adicto se centra en conseguir y consumir la sustancia, a pesar de que enferme, pierda amistades o a su familia, o le despidan de su trabajo, por ejemplo. Por otro lado, la palabra *dependencia* se refiere a las transformaciones o adaptaciones de tipo neurobiológico que se producen en el organismo, como respuesta a una estimulación excesiva de la droga³⁷. En la práctica, los dos términos se usan de manera indistinta, y es que muchas veces se prefiere emplear el vocablo dependencia como eufemismo de adicción.

Cuando no se está consumiendo o se abandona el consumo, pueden desarrollarse síntomas cognitivos, emocionales o físicos, variables en intensidad y duración, que constituyen el denominado *síndrome de abstinencia*³⁷.

La nicotina cumple todas las características para ser considerada una droga, como son ejercer su acción en el sistema nervioso central, desencadenar tolerancia, generar dependencia tanto psíquica como física, y conseguir un efecto placentero en el cerebro del fumador, que supone un refuerzo positivo en su conducta³⁸. La *tolerancia* es la necesidad de consumir una dosis mayor de sustancia para mantener el efecto deseado.

Generalmente, el primer contacto con el tabaco se produce en la adolescencia, y en él están implicados factores de diversa índole, entre los que destacan: sociales, como la presión o la influencia ejercida por el grupo de amigos (*'peers'* o iguales), así como el modelo que ejercen los padres y hermanos; epidemiológicos, como el sexo (Véase apartado 2.7.1); personales, como tener un carácter problemático o querer sentirse adulto antes de tiempo; o genéticos^{39,40,41,42}.

Del total de adolescentes que se inician en el consumo de tabaco, aproximadamente un tercio se convierten en fumadores habituales antes de los 18 años³⁹. Las causas más importantes de la consolidación del hábito tabáquico son las siguientes: las características farmacológicas de la propia nicotina, relativizar las consecuencias negativas del tabaco para la salud, ayudarse del cigarrillo para afrontar determinadas situaciones estresantes, fumar como parte de un rol social, o factores genéticos^{41,42,43} (Véase apartado 2.10.1).

2.6.1. TRASTORNOS DERIVADOS DEL CONSUMO

La OMS y la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) catalogan un conjunto de trastornos mentales derivados del uso de la nicotina. La primera lo hace a través de la *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision* [ICD-10, 2010 (CIE-10, versión en español)], y la APA en su *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision* (DSM-IV-TR, 2000). Ambas incluyen, entre esos trastornos, la dependencia nicotínica y el síndrome de abstinencia provocado por la falta de nicotina. La dependencia a la nicotina la sufren la mayor parte de las personas que fuman habitualmente, pero también hay fumadores

que consumen tabaco solo esporádicamente, y por ello no cumplen los criterios diagnósticos de dependencia al tabaco ni presentan clínica de abstinencia^{44,45,46,47}.

Con respecto al diagnóstico de dependencia nicotínica, las dos instituciones (OMS y APA), recogen los siguientes criterios: deseo intenso de fumar, tolerancia, síndrome de abstinencia, aumento de aquellas actividades relacionadas con el consumo y reducción de actividades de tipo laboral o de ocio, merma de la capacidad para controlar el tiempo o la cantidad que se fuma y, por último, continuar fumando a pesar de que aparezcan problemas de salud derivados de ese consumo.

En cuanto al diagnóstico de la abstinencia a la nicotina, tanto para la OMS como para la APA, es necesario que la clínica aparezca con el cese o la reducción del consumo de nicotina, después de haber estado consumiéndola previamente de forma habitual; y que dicha clínica no se justifique por otras enfermedades médicas. Se incluyen síntomas como los siguientes: *craving* (ansia de fumar; solo en la ICD-10), ansiedad, irritabilidad, inquietud, estado de ánimo depresivo, insomnio, aumento del apetito, dificultad para concentrarse, etc.^{38,47}.

A lo largo de los últimos años, el trabajo en común de varios investigadores (DiFranza, Wellman, O'Loughlin, McNeill, etc.), ha permitido el desarrollo de una nueva teoría en relación con la dependencia a la nicotina, que ellos han denominado *teoría de la autonomía*. Proponen que el comienzo de la dependencia está definido por el momento en el que un fumador pierde su autonomía completa sobre el uso del tabaco, o dicho de otra forma, cuando dejar de fumar ya no es algo que la persona puede hacer cuando quiera y sin esfuerzo. Esta teoría cree que la autonomía puede perderse por distintas causas, como son las psicológicas o las conductuales, y no solo por los efectos farmacológicos de la nicotina. Además, la pérdida de autonomía podría ser detectada

precozmente y, por tanto, sería posible diagnosticar la dependencia en estadios iniciales, como ocurre en el caso de adolescentes, o en fumadores que no consumen diariamente.

En este sentido, el estudio *DANDY (Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youths)* señala que la dependencia puede desarrollarse poco después de que una persona consuma su primer cigarrillo, y que puede aparecer clínica de abstinencia incluso en personas que no fuman diariamente.

DiFranza et ál., además, proponen un cuestionario para medir de forma indirecta la dependencia: la *Hooked On Nicotine Checklist (HONC)*. Ninguna respuesta afirmativa (cero puntos) indica autonomía plena, mientras que diez respuestas afirmativas (diez puntos) implican pérdida total de autonomía. Las puntuaciones intermedias demuestran diferentes grados de pérdida de autonomía^{47,48,49,50}.

2.6.2. NEUROBIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN A NICOTINA

En el cerebro del fumador ocurren una serie de transformaciones neurobiológicas, que suceden progresivamente y de forma selectiva, y que tienen al *sistema mesolímbico dopaminérgico* como principal sustrato (Véase figura 2.2).

Cuando el cerebro recibe nicotina por primera vez, se produce una activación de receptores colinérgicos y, consecuentemente, una despolarización y descarga neuronal. De este modo, las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (ATV) se activan, incrementándose la dopamina en el núcleo accumbens, lo que supone una recompensa y, por tanto, un refuerzo positivo de la conducta adictiva.

Acto seguido comienza la desensibilización de los receptores nicotínicos, lo que se traduce en una disminución del impacto de la sustancia, hecho que explica el fenómeno de la tolerancia.

Cuando el consumo de nicotina se cronifica aumenta el número de receptores colinérgicos y la nicotina puede modificar la actividad de las neuronas dopaminérgicas, actuando también sobre las neuronas *gabaérgicas* inhibitorias. Así, se produce una rápida desensibilización de los receptores asociados a las mismas, por lo que la nicotina las ignora y actúa directamente sobre las dopaminérgicas, las cuales, por consiguiente, aumentan todavía más su actividad por la falta de carga inhibitoria del GABA. Todo ello se traduce en un refuerzo aún mayor de la adicción.

Asimismo, una parte de los efectos de la nicotina sobre el ATV se debe a que recibe estímulos *glutamatérgicos* de estructuras corticales y subcorticales, que modulan la actividad de las neuronas dopaminérgicas y gabaérgicas.

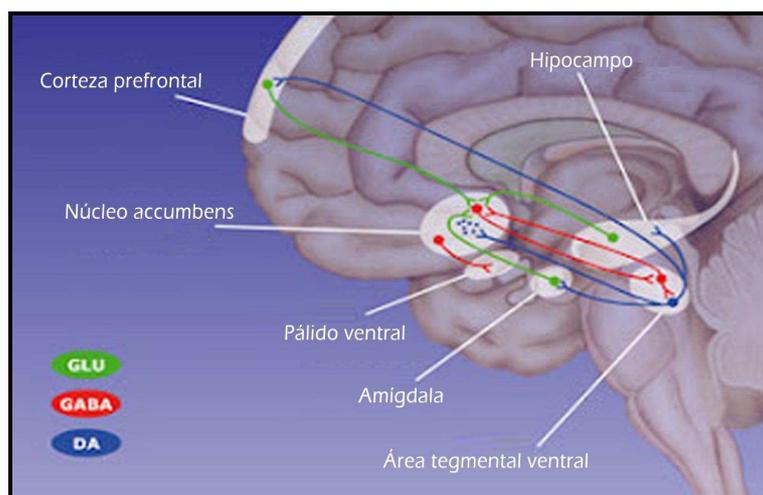


Figura 2.2. Circuitos cerebrales de recompensa (modificada de: ref. 51).

■ DA, dopamina; GLU, glutamato.

Por otra parte, cuando deja de consumirse nicotina, los receptores que se han desensibilizado se reactivan, y eso da lugar a una hiperexcitabilidad colinérgica, que causa malestar y agitación en el fumador, y le obliga a encender nuevamente un cigarrillo (refuerzo negativo). Esto explica por qué los fumadores califican al primer cigarrillo del día como el más placentero.

En el caso de una abstinencia a largo plazo, las ansias de fumar y los síntomas de abstinencia pueden aparecer ante determinadas situaciones estresantes o de ocio, y esto está relacionado con los cambios permanentes acaecidos en el sistema mesolímbico, como consecuencia de la sensibilización que se produce con el uso crónico de la nicotina. Hay también una hiperreactividad del *eje hipotálamo-hipofisario-adrenal* en estos sujetos ante situaciones de estrés, que puede durar años. Estos fenómenos pueden precipitar una recaída, incluso después de años sin probar un cigarrillo.

Existen, además, otros sistemas cerebrales implicados en el tabaquismo, como son el *sistema serotoninérgico* (con un papel en el desarrollo del refuerzo negativo), los *cannabinoides endógenos* o el *sistema opioide*^{36,37,38,52,53,54,55,56,57,58}.

2.7. PREVALENCIA DEL TABAQUISMO

Desde que a finales del siglo XIX se patentara en EE.UU. la primera máquina para hacer cigarrillos, su consumo ha ido aumentando de forma alarmante, en paralelo al aumento de la población, convirtiendo al tabaquismo en una auténtica pandemia. Así, mientras en 1880 se consumían 10.000 millones de cigarrillos, la cifra aumentó hasta el billón y medio aproximadamente a mediados del siglo XX, llegando hasta casi los seis billones en el año 2000. Se calcula que al final de esta década, el consumo de cigarrillos en el mundo rozará los siete billones¹.

❑ A nivel **mundial**, en el año 2007, los cinco principales consumidores de cigarrillos eran, por este orden, China, EE.UU., Rusia, Japón e Indonesia. De hecho, el consumo en China supone más de un tercio del total. Como dato alentador, el consumo ha disminuido en EE.UU. y Japón en los últimos diez años¹.

❑ El consumo en **Europa** representa el 23%, destacando países como Grecia, Ucrania y Eslovenia en lo que se refiere al consumo anual por habitante (con una edad superior a catorce años). Por detrás se encuentra España, en el grupo de consumo de 1500-2499 cigarrillos por habitante y año; donde están también Italia, Rusia, Bélgica, Austria y Suiza. Les siguen, con un consumo inferior (500-1499 cig./habitante/año), países como Reino Unido, Francia, Alemania, Portugal, Suecia, Finlandia, Dinamarca o Irlanda. Finalmente, el noruego es el europeo que menos cigarrillos consume anualmente¹.

En cualquier caso, en las últimas décadas se ha producido una reducción importante en la prevalencia de europeos adultos fumadores, pasando de un 40% en los años ochenta del pasado siglo, a un 34% actualmente (B. Alonso et ál., 2006)⁵⁹.

□ En **España**, según la *Encuesta Nacional de Salud* (ENS) del año 2006, los fumadores adultos (mayores de quince años), tanto diarios como ocasionales, representaban el 29,5%. Esa prevalencia había disminuido levemente respecto a la anterior encuesta (2003), que era del 31,0%. Las encuestas anteriores a la del año 2003 no tienen exactamente la misma metodología, por lo que los datos no pueden compararse, pero confirman esa tendencia a la baja en el porcentaje de fumadores en las últimas tres décadas^{60,61,62}.

De las personas que fumaban a diario, la mayoría eran parados (36,9%), seguidos de trabajadores, personas en una situación laboral no especificada, estudiantes y, por último, jubilados. Además, la mayor parte eran fumadores importantes (42,2%), que consumían veinte o más cigarrillos al día. En la encuesta, realizada posteriormente a la entrada en vigor de la Ley Antitabaco del año 2005, solo el 32,6% refería haber disminuido su consumo respecto a antes de la ley⁶⁰.

2.7.1. PREVALENCIA POR SEXO

□ En el **mundo** fuman alrededor de mil millones de hombres, siendo mayor el porcentaje en países en vías de desarrollo. Por el contrario, de los aproximadamente 250 millones de fumadoras, la mayoría habitan en países desarrollados.

La prevalencia de adultos que fuman ha disminuido en los últimos cuarenta años en ambos sexos, pero principalmente en los hombres. Así, por ejemplo, en EE.UU., en 1965, había un 52% de fumadores y un 34% de fumadoras; mientras que en 2007 esos porcentajes habían bajado a un 23 y 19%, respectivamente. En un país como Japón, esa tendencia es todavía más acusada en varones, ya que en 1960 la prevalencia de japoneses que fumaban era de un 81%, reduciéndose a la mitad en 2007; en cambio, el porcentaje de mujeres fumadoras (13% en 1960) se ha reducido solo un 0,3%¹.

Respecto al consumo en adolescentes, no existen diferencias significativas en la prevalencia de tabaquismo entre chicos y chicas. Aunque hay más consumidores masculinos, la diferencia es más pequeña de lo esperable, e incluso en algunos países, como es el caso de EE.UU., el porcentaje de niñas fumadoras supera al de los niños¹.

❑ En **Europa**, los hombres fuman más, con dos excepciones: Suecia, donde es mayor el porcentaje de mujeres fumadoras (24% frente a 22%); y Dinamarca, donde fuman por igual hombres y mujeres (27%).

Alemania, junto con algunos países de la antigua Unión Soviética, son las zonas de Europa donde el porcentaje de adolescentes varones fumadores es mayor, igualando o superando el 30%. En el otro lado, ese drástico porcentaje, pero en chicas, lo tienen países como Alemania, Finlandia, República Checa, Austria, Letonia y Bulgaria¹.

❑ En **España**, el porcentaje de varones fumadores era de un 31,6% en el año 2006, un 2,6% menos que en 2003; mientras que había un 21,5% de mujeres fumadoras, lo que significa una reducción de un 0,9% respecto a 2003. Estas diferencias en los porcentajes coinciden con la introducción de la ley de 2005⁶⁰.

En lo que se refiere al consumo en la adolescencia, según la *Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias* (ESTUDES) del año 2008, la proporción de consumidores fue mayor en las chicas que en los chicos⁶³.

2.7.2. PREVALENCIA POR EDAD

□ En nuestro país, según la ESTUDES (2008), el tabaco fue la segunda droga más consumida entre los adolescentes, superada solo por el alcohol. La edad media a la que probaron su primer cigarrillo fue inferior a la del resto de drogas (13,3 años), aunque esta cifra no ha sufrido cambios significativos en los últimos quince años. La proporción de consumidores diarios, que ha disminuido desde 1996, se mantiene igual que en 2006. Lo que sí baja claramente, sobre todo desde 2004, es el porcentaje de consumidores experimentales, es decir, los que han probado el tabaco alguna vez en su vida⁶³.

□ En los adultos españoles, según la ENS (2006), el rango de edad con mayor frecuencia de fumadores fue el de 25 a 34 años (35,3%); a partir de los 35 años se detectó una disminución progresiva de la prevalencia, agudizada a partir de los 55 años. De los 16 a los 24 años la proporción de consumidores fue superior a la de los rangos 55-64, 65-74 y ≥ 75 años⁶⁰.

2.8. EFECTOS DEL TABAQUISMO SOBRE LA SALUD

2.8.1. MORBILIDAD ASOCIADA AL CONSUMO

2.8.1.1. Enfermedades respiratorias

Son muchos los estudios que relacionan al tabaco con los principales síntomas respiratorios: tos, expectoración, sibilancias y disnea. El fumar produce efectos adversos en el pulmón y las vías aéreas, tanto a nivel estructural como funcional, incluyendo la alteración de sus defensas contra las infecciones y el daño que conduce al desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)⁶⁴. El cáncer de pulmón, que tiene su principal etiología en el tabaco, se recoge en el apartado 2.8.1.3.

En primer lugar, se ha demostrado que el tabaco aumenta la incidencia y severidad de diversas infecciones respiratorias (resfriado común, neumonía, gripe, tuberculosis, etc.), al alterar las defensas del tracto respiratorio, así como la respuesta inmunitaria^{64,65}. Las infecciones son, asimismo, causa de exacerbaciones en procesos crónicos, como la EPOC (50-75%) o el asma.

Pero el tabaquismo también está ligado, de manera directa, a la EPOC, una patología que, según la OMS, es la primera causa de muerte prevenible en el mundo, puesto que el tabaco se relaciona con el 90% de los casos. Como dato de la magnitud del problema, señalar que los gastos atribuibles a la EPOC (sanitarios, bajas laborales, etc.) suponen un 0,2% del producto interior bruto de nuestro país⁶⁶.

Dejando de fumar los pacientes no solo evitan el agravamiento de su enfermedad, sino que además mejoran su supervivencia respecto a los que no abandonan el tabaco, incluso aunque lo hagan cuando ya tienen una edad avanzada o un deterioro grave de la función pulmonar.

Sin embargo, aparte del tabaco, interactúan otros factores en su patogenia, como son los ambientales o los genéticos, puesto que solo la cuarta parte de los fumadores desarrollan la enfermedad. Así, el humo del tabaco activa la respuesta inflamatoria y altera el balance proteasas-antiproteasas, pero todo esto también sucede en el fumador sin obstrucción al flujo aéreo⁶⁶.

En tercer lugar, se calcula que alrededor del 50% de los adultos con **asma** que viven en países desarrollados probablemente sean fumadores o lo hayan sido. Sin embargo, no hay una evidencia clara de que el humo del tabaco sea un factor determinante para desarrollar asma. Lo que sí está claro es que los pacientes asmáticos que fuman tienen más síntomas y peor calidad de vida relacionada con la salud que los no fumadores, e incluso que acuden a los servicios de Urgencias con más frecuencia por ataques de asma⁶⁷. Asimismo, Harrison et ál. (2005), a través de un estudio llevado a cabo en Reino Unido sobre mortalidad por asma, concluyen que el 46% de los casos estaba asociado al hábito de fumar⁶⁸.

El tabaquismo también se ha relacionado con **otras patologías** del aparato respiratorio, como el neumotórax espontáneo⁶⁹, la hemosisiderosis pulmonar idiopática⁷⁰ o algunas de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) (la asociada a bronquiolitis respiratoria, la histiocitosis X o la neumonía intersticial descamativa). Dentro del grupo de las EPID, se encuentra la fibrosis pulmonar idiopática, en la que no hay evidencia suficiente de que el tabaco sea un agente causal, pero sí que aumenta el riesgo de

desarrollarla. En la sarcoidosis y las alveolitis alérgicas extrínsecas el hábito tabáquico sería, por el contrario, un factor protector^{71,72}.

La asociación con el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) es débil y, por tanto, no se cree que el tabaco tenga un papel importante en su patogenia⁷³.

Por último, fumar ejerce un efecto sinérgico en las neumoconiosis, sobre el riesgo de desarrollar EPOC o cáncer pulmonar^{74,75}.

2.8.1.2. Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las principales causas de muerte, morbilidad y gasto sanitario en los países desarrollados. La *aterosclerosis* es el proceso más importante que subyace en la enfermedad coronaria, los accidentes cerebrovasculares y la enfermedad arterial periférica. Se ha demostrado que los tóxicos presentes en el humo del tabaco están relacionados con este proceso⁶⁴.

Paterno (2003), responsable del estudio FRICELA (Factores de Riesgo Coronario En La Adolescencia), que fue llevado a cabo en Argentina para conocer los factores de riesgo coronario en la adolescencia, señala que aproximadamente la mitad de los adolescentes presenta aterosclerosis coronaria⁷⁶; en cuya patogenia interviene el hábito de fumar⁷⁷.

Medrano et ál. (2007), sobre la base del estudio ZACARIS (*Zaragoza Cardiovascular Risk Factors Study*), concluyen que el tabaquismo supone el segundo factor de riesgo cardiovascular con mayor impacto poblacional en los varones españoles, responsable del 33,9% de la patología cardíaca de tipo isquémico, solo superado por el sobrepeso. Este porcentaje es inferior en mujeres y, de hecho, el tabaquismo aparece en cuarto lugar, por detrás del sobrepeso, la diabetes mellitus y la hipercolesterolemia. Esto se explicaría por la menor prevalencia del consumo en las mujeres, pero señalan que la

tendencia respecto a la mortalidad atribuible al tabaquismo ya ha empezado a cambiar, debido al incremento progresivo del consumo en este grupo⁷⁸.

El hábito tabáquico está directamente relacionado con el **infarto agudo de miocardio** (IAM), y aumenta las probabilidades de un reinfarcto si se continúa fumando después de sufrirlo^{27,79}. Además, en el grupo de fumadores, el evento isquémico es más probable que ocurra mientras se está fumando el cigarrillo²⁷. El consumo de sustancias tóxicas, entre ellas el tabaco, tiene un papel determinante en la aparición de un infarcto prematuro. Así, la prevalencia de tabaquismo en los pacientes diagnosticados de IAM antes de los 46 años es de un 77%, mientras que baja hasta un 25% en los pacientes con IAM no prematuro⁸⁰.

Shinton y Beevers (1989) llevaron a cabo un metaanálisis para conocer el verdadero papel del tabaco en el desarrollo de los **accidentes cerebrovasculares** (ACV), concluyendo que existe una fuerte evidencia del exceso de riesgo de un ACV entre fumadores. Así, tanto la hemorragia subaracnoidea como el infarcto cerebral resultan más frecuentes en el grupo de personas que fuman. Sin embargo, no existe relación entre el tabaco y la hemorragia intracerebral⁸¹, hecho que fue confirmado posteriormente por Ariesen et ál. (2003)⁸².

Por otro lado, la relación del tabaquismo con la **enfermedad arterial periférica** era conocida ya desde principios del siglo XX, cuando el famoso médico alemán Wilhelm H. Erb (1911) señaló que la claudicación intermitente era tres veces más frecuente en fumadores, y seis veces más frecuente si se trataba de fumadores importantes^{83,84,85}. Esta relación es considerada incluso más fuerte que la que existe entre el tabaco y la enfermedad coronaria. Las amputaciones de miembros inferiores a causa de esta patología son el doble de frecuentes en fumadores respecto a personas que no han probado nunca un cigarrillo⁸⁵. A diferencia de lo que ocurre en otras ECV que muestran

una rápida reducción del riesgo tras el abandono del tabaco, en la enfermedad arterial periférica persiste un riesgo importante en exfumadores y su disminución es progresiva a lo largo de muchos años de abstinencia^{84,85}.

Asimismo, fumar es un importante factor de riesgo de **muerte súbita** (MS), cuya causa directa más común se cree que es una arritmia ventricular. En este sentido, la nicotina, entre otros efectos, produce un aumento importante de la concentración sérica de catecolaminas, que es potencialmente arritmogénico^{86,87,88}. El riesgo de MS es claramente inferior en no fumadores, independientemente de que no hayan fumado nunca o de que sean exfumadores. Además, la reducción del riesgo en personas que abandonan el tabaco es inmediata y no está relacionada con el tiempo que lleven en abstinencia. Esto apoya la teoría de que fumar conduce a una MS a través de efectos tóxicos directos y no por un mecanismo aterosclerótico a largo plazo⁸⁶.

Por otro lado, la **demencia vascular** (DV) constituye un grupo de trastornos donde los factores de riesgo vascular, como el tabaco, se cree que juegan un papel fundamental en el desarrollo del deterioro cognitivo y, por tanto, esto la convierte en un tipo de demencia potencialmente prevenible. Representa la segunda causa de demencia en los países occidentales, después de la enfermedad de Alzheimer⁸⁹. Recientemente, Rusanen et ál. (2011) han publicado un estudio en el que los fumadores de más de dos cajetillas diarias a la edad de 50-60 años tienen un riesgo casi tres veces superior al de los no fumadores de desarrollar una DV cuando transcurren más de veinte años. El aumento de riesgo observado en fumadores de 1-2 paquetes/día roza la significación estadística, mientras que no existen diferencias significativas entre fumadores leves-moderados, exfumadores y no fumadores⁹⁰.

Finalmente, el tabaquismo también se ha asociado a la **insuficiencia cardíaca** (IC). Así, la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI) se ha demostrado en fumadores con coronariopatía, pero también en fumadores sanos. Generalmente, la DDVI precede a la disfunción sistólica, y puede producir clínica de IC congestiva. La disminución del flujo sanguíneo coronario, que es un efecto directo del tabaco, causa un desequilibrio entre la demanda y el suministro de oxígeno al miocardio, y eso produce un deterioro de la función diastólica izquierda. Se cree que un mecanismo similar puede ser responsable de los efectos agudos y crónicos del tabaco en la función diastólica del VI de fumadores sanos. Lichodziejewska et ál. (2007) concluyen que los cambios observados en el flujo de la válvula mitral y el flujo venoso pulmonar demuestran la alteración en la relajación del VI en fumadores sanos, inmediatamente después y a las horas de fumar un cigarrillo. En estos fumadores, el consumo agudo de nicotina también produce cambios en el flujo de la válvula tricúspide, que indican la relación del tabaco con la disfunción diastólica del ventrículo derecho (DDVD)⁹¹.

Suskin et ál. (2001) señalan que fumar es un predictor independiente importante de morbimortalidad en pacientes con una disfunción sistólica del VI (DSVI) moderada-severa (fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FEVI, inferior a un 35%), tengan o no clínica de IC. Además, en los pacientes con DSVI moderada-severa sintomática, se relaciona el abandono del tabaco con una pronta y gran mejoría del pronóstico, comparable al tratamiento farmacológico⁹².

2.8.1.3. Cáncer

A finales de los años ochenta del siglo pasado, la IARC encontró evidencia suficiente para afirmar que el tabaco, tanto sin humo como fumado, produce cáncer^{15,26}.

La IARC señala al tabaco sin humo, consumido vía oral, como cancerígeno en humanos. En concreto, lo relaciona con cáncer oral, de faringe, de esófago y de páncreas. Sin embargo, la evidencia no es concluyente sobre la relación entre el tabaco que se consume esnifado y el cáncer^{13,14,15}.

Respecto al fumar, la evidencia es clara y fuera de toda duda sobre su poder cancerígeno en humanos. El tabaquismo activo guarda una relación causal con el cáncer localizado no solo a nivel pulmonar, sino en múltiples órganos (Tabla 2.4)^{25,26,93}.

Localización	Riesgo relativo (*)
Cavidad nasal, rinofaringe, senos paranasales	1,5 - 2,5
Laringe	10,0
Pulmón	15,0 - 30,0
Cavidad oral, bucofaringe, hipofaringe	4,0 - 5,0
Esófago	2,0 - 5,0 (epidermoide)
Estómago	1,5 - 2,0
Páncreas	2,0 - 4,0
Hígado	1,5 - 2,5
Riñón	1,5 - 2,0
Vejiga, uréter	3,0
Cuello del útero	1,5 - 2,5
Médula ósea (leucemia mieloide)	1,5 - 2,0

Tabla 2.4. Localizaciones del cáncer producido por el tabaquismo activo

(en negrita aquellas en las que el riesgo relativo es más alto).

(*) Riesgo relativo medio, obtenido a través de la revisión de múltiples estudios⁹³.

Se ha descrito también la asociación entre el fumar y el cáncer de localización diferente a las referidas en la tabla 2.4, pero será necesario llevar a cabo más estudios en el futuro que permitan establecer la fuerza de esa relación. Tal es el caso del cáncer colorrectal, de ano, de pene, de vulva, o de los mielomas^{25,93,94}.

La mayoría de los estudios no ha encontrado asociación entre el tabaquismo activo y el cáncer de mama en mujeres. No se ha hallado tampoco relación con el cáncer de próstata. Además, la evidencia sugiere una relación inversa entre el fumar y el cáncer de endometrio, sobre todo en mujeres postmenopáusicas; es decir, que el tabaco ejercería en este caso un efecto protector²⁵.

Por último, Peto et ál. (2000) aportan datos alentadores para los fumadores en relación con el cáncer, en concreto el de pulmón, tras estudiar el riesgo acumulado de morir por esta patología, en función de la edad a la que se deja de fumar. Así, en comparación con los hombres que siguen fumando (15,9% de riesgo a los 75 años), el riesgo acumulado es inferior en los fumadores que dejan de fumar a los 50 años, y más bajo todavía en los que lo dejan con 30 años (6,0 y 1,7%, respectivamente). Por otro lado, las mujeres que siguen fumando tienen un riesgo acumulado de un 9,5% a los 75 años, y ese riesgo es de un 5,3 y 2,2% si dejan de fumar a los 60 y 50 años de edad, respectivamente⁹⁵. En este sentido, Godtfredsen et ál. (2005) señalan que si fumadores de un paquete al día de media consiguieran no el abandono definitivo, sino simplemente disminuir su consumo diario a la mitad, reducirían aproximadamente un 25% el riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón⁹⁶.

2.8.1.4. Otros efectos

Los efectos nocivos más importantes del consumo de tabaco han sido explicados en los apartados previos, pero son muchas más las enfermedades que se han relacionado con el tabaquismo activo, entre las que podemos destacar las siguientes^{64,97}:

- Patología reproductiva, como disminución de la fertilidad en mujeres, hemorragias del tercer trimestre del embarazo o parto prematuro.
- Osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y fractura de cadera en ambos sexos.
- Complicaciones postquirúrgicas, como infección de la herida quirúrgica o problemas respiratorios.
- Patología digestiva, como la úlcera péptica asociada a la presencia de *Helicobacter pylori*. Por otro lado, existen estudios que han demostrado que fumar ejercería un efecto protector en la colitis ulcerosa, reduciendo el riesgo de desarrollarla.
- Problemas oculares, como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) o la oftalmopatía de Graves, se cree que puedan estar provocados por el hecho de fumar. La relación con la catarata nuclear es concluyente, mientras que no se ha demostrado que el tabaquismo activo intervenga en el desarrollo del glaucoma.
- La evidencia sugiere, pero no se ha conseguido demostrar, una relación causal entre el fumar y la disfunción eréctil. Por otro lado, no se ha demostrado que el tabaquismo activo afecte a la calidad del semen.
- Tampoco se ha conseguido demostrar que la caries que afecta a la raíz del diente tenga como agente causal al hábito de fumar, pero hay trabajos que sugieren esta posibilidad. La relación del tabaquismo activo con la periodontitis está, sin embargo, suficientemente probada.

2.8.2. MORTALIDAD ASOCIADA AL CONSUMO

En los países desarrollados, el tabaquismo representa actualmente la primera causa aislada de mortalidad prematura evitable, cobrándose anualmente unos seis millones de vidas en el mundo, de las cuales medio millón corresponden a Europa^{62,98,99}.

En España, en el año 1978, las muertes atribuibles al consumo de tabaco en personas mayores de 34 años eran aproximadamente 37.000, pero veinte años más tarde esa cifra se eleva hasta casi las 56.000, lo que significa que el 16% de los fallecimientos se debían al tabaco. Sin embargo, los datos sobre mortalidad por tabaquismo, en los últimos años, arrojan una luz de esperanza, ya que con el comienzo de siglo se produjo un cambio en la tendencia, bajando a 54.700 las muertes en España en el año 2000, y hasta las 53.200 en 2006. Esto supone que en 2006 el tabaco fue responsable del 14,7% del total de defunciones de adultos en España, es decir, un 1,3% menos que en 1998. Si analizamos los datos en función del sexo, la tendencia se rompe también en varones en el año 2000, pero en mujeres continúa el ascenso^{98,99,100}.

Del total de muertes atribuibles al hábito de fumar que se produjeron en el año 2006, el 45% fueron debidas al cáncer, sobre todo de pulmón; el 33% a ECV, destacando la cardiopatía isquémica, y, por último, el 22% a enfermedades respiratorias, principalmente la EPOC. Tanto en hombres como en mujeres, la primera causa de muerte atribuible fue el cáncer de pulmón⁹⁹.

Además, más de la cuarta parte de los fallecimientos fueron prematuros, es decir, que se produjeron en personas con una edad inferior a 65 años⁹⁹. La media de años potenciales de vida perdidos atribuibles al tabaquismo fue de 3,9 años en varones y 2,5 años en mujeres¹⁰¹.

2.8.3. TABAQUISMO PASIVO

La exposición al HAT o tabaquismo pasivo significa que un no fumador inhala de forma involuntaria el humo generado por la combustión del cigarrillo de un fumador. Supone la tercera causa de muerte evitable en los países industrializados, por detrás del consumo activo de tabaco y de alcohol, originando alrededor de 50.000 fallecimientos al año en EE.UU., 20.000 en Europa y 5.000 en España. Se estima que más del 40% de los niños y alrededor del 80% de los adultos son fumadores pasivos^{102,103}.

En adultos, el tabaquismo pasivo se ha relacionado con el cáncer de pulmón, enfermedades cardiovasculares y procesos respiratorios¹⁰⁴. Hirayama (1981) estudió a cerca de 100.000 japonesas no fumadoras, casadas con fumadores, con un seguimiento de catorce años, concluyendo que el fumar pasivamente intervenía en el desarrollo de cáncer de pulmón y que el riesgo de morir por esta enfermedad era mayor cuando los cónyuges fumaban más cigarrillos al día. La asociación con el cáncer pulmonar fue más fuerte en el medio rural, debido probablemente a que los matrimonios que residen en ciudades conviven menos horas al día¹⁰⁵.

Por otro lado, Jiang He et ál. (1999) demostraron en un metaanálisis el riesgo (aunque pequeño) de enfermedad coronaria en no fumadores expuestos al HAT. Los efectos cardiovasculares agudos de la exposición pasiva al humo del tabaco serían el aumento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y de los niveles plasmáticos de carboxihemoglobina y monóxido de carbono. Otros efectos serían la disminución del colesterol-HDL, el daño al endotelio vascular y el aumento de la agregación plaquetaria¹⁰⁶.

Asimismo, Bonita et ál. (1999) demostraron que el tabaquismo pasivo también aumentaba significativamente el riesgo de sufrir un ACV¹⁰⁷.

Hay estudios que han relacionado, además, la exposición involuntaria al HAT con síntomas respiratorios agudos, como rinorrea o congestión; y también crónicos, como tos, expectoración, disnea o sibilancias. Se ha relacionado, igualmente, con el aumento del riesgo de padecer enfermedad neumocócica invasiva o infecciones crónicas de vías respiratorias bajas, con el agravamiento del asma o con la reducción de la función pulmonar^{103,108}.

En cuanto a los efectos del tabaquismo sobre el feto, el recién nacido y los niños, se ha demostrado su relación con los siguientes procesos¹⁰²:

- Aumento de un 28% en la mortalidad perinatal.
- Disminución del peso al nacer, principalmente por disminución del flujo útero-placentario; y disminución del peso en la infancia.
- Aumento del riesgo de hospitalización por patologías respiratorias en niños menores de dos años.
- El 15% de los casos de asma en niños es atribuible al tabaquismo de los padres, y también está relacionado con la gravedad del proceso.
- Los hijos de fumadores tienen más riesgo de padecer enfermedades agudas de vías respiratorias inferiores.
- Enfermedades del oído medio.
- El tabaquismo materno, tanto prenatal como postnatal, supone una de las principales causas evitables del síndrome de muerte súbita del lactante.

Boffetta et ál. (2000) concluyen, en su metaanálisis, que la evidencia disponible sobre la relación entre el tabaquismo parental y el cáncer infantil es débil. Sus resultados sugieren un ligero aumento en el riesgo para todas las neoplasias, salvo la leucemia o los tumores del sistema nervioso central, como consecuencia del tabaquismo materno. Por el contrario, en caso de ser el padre el que fuma, la asociación sería con linfomas y tumores cerebrales¹⁰⁹.

2.9. DESHABITUACIÓN TABÁQUICA

El abandono del hábito tabáquico representa un *cambio dinámico*, que comienza cuando el fumador toma la decisión de dejar de fumar y termina cuando consigue una abstinencia mantenida en el tiempo. Los factores que motivan a dejar el tabaco son diversos: algunos abandonan el consumo antes de haber desarrollado alguna enfermedad derivada de su dependencia, mientras que otros lo dejan cuando enferman como consecuencia del tabaco. Se ha estimado que el 75% de los fumadores ha hecho al menos un intento para dejar de fumar. Sin embargo, la mayoría de los que lo intentan, recaen varias veces antes de conseguir una abstinencia a largo plazo. El 75-80% de esas recaídas sucede dentro de los primeros seis meses del abandono¹¹⁰.

2.9.1. MODELO TRANSTEÓRICO DE CAMBIO

La deshabituación tabáquica supone para el fumador enfrentarse a un complejo cambio de su comportamiento adictivo, durante el cual atraviesa una serie de etapas. Son muchos los investigadores que han estudiado ese cambio y, por ello, las etapas han sido designadas de diversas formas^{110,111,112,113}:

- Horn (1976): Cambio contemplativo, Decisión de cambiar, Cambio a corto plazo y Cambio a largo plazo.
- Prochaska y DiClemente (1983): Precontemplación, Contemplación, Acción, Mantenimiento y Recaída.
- Rosen y Shipley (1983): Decisión inicial, Control inicial y Mantenimiento.

- Marlatt y Gordon (1985): Motivación y compromiso, Cese y posible recaída, y Mantenimiento.
- Brownell et ál. (1986): Motivación y compromiso, Cambio de conducta inicial, y Mantenimiento.

Aunque pueda parecer que difieren, realmente en todos los casos se pueden extraer tres fases fundamentales: en primer lugar, tomar la decisión de cambiar; después, llevar a cabo el cambio; y, por último, mantener ese cambio en el tiempo.

De todos los anteriores, **James O. Prochaska** (Universidad de Rhode Island, EE.UU.) y **Carlo C. DiClemente** (Universidad de Maryland, EE.UU.), en colaboración con otros investigadores (Norcross, Velicer, Rossi, etc.), son los que han estudiado de manera más exhaustiva cómo los adictos cambian de forma intencional su comportamiento, con y sin tratamiento profesional.

En este sentido, proponen el *Modelo Transteórico (MTT)*, que permite determinar el *momento* en que un individuo está preparado para cambiar (*etapas de cambio*) y, además, entender el *modo* en que aumenta progresivamente ese nivel de predisposición del sujeto, mostrando las actividades que se desarrollan para modificar su hábito adictivo y consolidar sus logros (*procesos de cambio*). Es decir, las etapas nos dan la posibilidad de entender cuándo ocurre el cambio y los procesos de entender cómo sucede ese cambio. Dichos procesos fueron seleccionados tras examinar técnicas de cambio recomendadas en diversas teorías de psicoterapia y, de ahí, el término “transteórico”^{114,115}. El MTT, gracias a su versatilidad, puede ser utilizado en el estudio de diversos problemas de conducta, no solo adictivos (tabaquismo, alcoholismo, consumo de cocaína), sino también no adictivos (delincuencia juvenil, entre otros)^{116,117}.

2.9.1.1. Etapas de cambio

En el campo del tabaquismo, el esquema de *etapas de cambio* de Prochaska y DiClemente es el más aceptado y de uso más generalizado. Este esquema ha sido revisado y modificado a lo largo de los años, estando incluidas actualmente las siguientes seis etapas¹¹⁸:

- 1) Precontemplación: Es la fase en la que el fumador no tiene ninguna intención de abandonar el tabaco durante los 6 meses siguientes. En ella se encuentran sujetos que no ven el problema o lo relativizan, y que solo demuestran intenciones de cambio cuando se sienten presionados por su entorno. Los fumadores en estado precontemplativo pueden manifestar el deseo de querer dejar de fumar, pero nunca intentarlo o considerarlo seriamente. Asimismo, puede haber precontempladores que hayan intentado dejar de fumar en varias ocasiones, y que están desmoralizados por no haberlo conseguido.
- 2) Contemplación: Es la etapa en la que los fumadores piensan firmemente en cambiar su comportamiento adictivo durante los siguientes 6 meses. Son conscientes de que tienen un problema y consideran seriamente solucionarlo, pero todavía no están comprometidos para dar el paso, pudiendo permanecer atascados como contempladores durante mucho tiempo.
- 3) Preparación: Es el estado en el que los individuos que fuman intentarán dejarlo durante el mes siguiente. En ese período llevan a cabo pequeños cambios de comportamiento, como fumar menos cigarrillos o separar en el tiempo un cigarrillo del siguiente, pero no alcanzan aún la determinación suficiente para estar en abstinencia. Es muy frecuente que estos sujetos, durante el año anterior, hayan fracasado en un intento por mantenerse abstinentes.

- 4) Acción: Es la fase en la que el fumador modifica su comportamiento, experiencias o entorno, con el objetivo de superar su dependencia, logrando así la abstinencia. Supone cambios de comportamiento más visibles, que requieren un tiempo y un esfuerzo considerables. Tiene una duración de 6 meses y representa la fase más delicada ya que es donde se produce la gran mayoría de las recaídas.
- 5) Mantenimiento: En esta etapa los fumadores son capaces de mantenerse alejados del comportamiento adictivo, consolidando el resultado obtenido y, de esta forma, prevenir una recaída. Llegan a esta fase una vez que han permanecido abstinentes durante los seis meses que dura la etapa de acción. Se ha estimado que abarca desde los 6 meses sin fumar hasta aproximadamente 5 años.
- 6) Terminación: Transcurridos esos 5 años desde que el individuo fumó su último cigarrillo, llega la fase de terminación. No importa que el sujeto se encuentre deprimido, ansioso, enfadado o estresado, porque está seguro de que no volverá a caer en el tabaco. A partir de aquí, podemos realmente hablar ya de exfumadores.

Por último, a diferencia de lo que se pensaba en un principio, los adictos no cambian su conducta siguiendo un patrón lineal o circular, sino espiral (*patrón espiral de cambio*). De este modo, el fumador puede avanzar desde una etapa inicial a las siguientes, pero también existe la posibilidad de recaer, regresando por tanto a una fase anterior, que no tiene por qué ser aquella desde la que partió. Es decir, que puede aprender de sus errores y tratar de hacer algo distinto la próxima vez. De hecho, solo alrededor del 15% de los fumadores que recaen vuelven a la fase de precontemplación¹¹⁵.

2.9.1.2. Procesos de cambio

Los *procesos de cambio* se definen como las actividades, ocultas o manifiestas, con las que el individuo se compromete para tratar de modificar su pensamiento, sus sentimientos o sus conductas y, de esa forma, progresar a través de las distintas etapas.

Existen dos tipos de procesos:

- Experienciales, que son estrategias cognitivas y afectivas, como las siguientes: *aumento de la concienciación, alivio por dramatización* (como escuchar el testimonio de un enfermo de cáncer de pulmón), *auto-reevaluación, reevaluación ambiental, y liberación social* (zonas libres de humo, por ejemplo).
- Conductuales, que son estrategias de afrontamiento que conducen a la producción o el mantenimiento del comportamiento: *auto-liberación* (creer y comprometerse a trabajar en la capacidad de uno mismo para cambiar), *contracondicionamiento* (aprender alternativas más saludables que sustituyan al consumo), *control de estímulos, manejo de contingencias y relaciones de ayuda*.

Estos procesos son diferentes según la etapa de cambio en la que se encuentre el fumador. En líneas generales, los procesos experienciales se asocian más con las primeras fases (precontemplación, contemplación y preparación), mientras que los de tipo conductual se observan más en las etapas de acción y de mantenimiento^{111,114,115,117,118,119,120}.

En conclusión, el conocimiento del MTT resulta una herramienta muy valiosa para los profesionales a la hora de trabajar con fumadores, porque les permite llevar a cabo, en cada paciente, la terapia más efectiva, en el momento más adecuado, optimizando esfuerzos y recursos. Así, por ejemplo, no tendría ningún sentido pautar vareniclina a un fumador contemplador, ni tampoco sería correcto no fijar visitas de seguimiento en un paciente que se encuentra en fase de preparación.

2.9.2. TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO

El tratamiento del tabaquismo consta de dos vertientes bien diferenciadas, pero complementarias, que son la cognitivo-conductual (psicológica) y la farmacológica¹²¹. Ambos tipos de tratamiento forman parte de tres niveles de intervención clínica: básico, intermedio y especializado (Tabla 2.5)^{122,123,124}.

Nivel de intervención clínica	Ámbito	Modalidad de intervención clínica	Tipo de tratamiento
Básico	Cualquier consulta	Breve	Psicológico y Farmacológico
Intermedio	Consulta específica	Intensiva	
Especializado	UET	Especializada	

Tabla 2.5. Tratamiento del tabaquismo.

■ UET, Unidad Especializada en Tabaquismo.

2.9.2.1. Tratamiento psicológico

El apoyo psicológico representa el elemento central en el tratamiento de la deshabitación al tabaco, ya que se encarga de aspectos básicos como son aumentar la motivación del fumador para el cambio o prevenir recaídas, teniendo en consideración siempre la idiosincrasia de cada paciente¹¹⁴. En este sentido, engloba un amplio conjunto de opciones terapéuticas, que van desde un simple consejo de abandono hasta intervenciones de tipo conductual más complejas¹²¹.

2.9.2.1.1. Intervención Breve. Terapia en precontempladores y contempladores

Aconsejar a un paciente que deje de fumar forma parte de una estrategia de abordaje del tabaquismo denominada *Intervención Breve* (IB), por su duración (3-10 minutos). Aunque su ámbito de aplicación por excelencia es la Atención Primaria (AP), puede y debe ser realizada por todos los profesionales sanitarios. La IB se encuadra en el nivel básico del tratamiento antitabáquico, es de carácter oportunista (destinada a cualquier fumador que acude a consulta) y tiene por objetivo principal conseguir que el paciente avance hacia una etapa de cambio diferente. De hecho, aproximadamente la quinta parte de los fumadores sometidos a una IB progresan en su fase de abandono, aunque finalmente no alcancen la abstinencia¹²².

La IB sigue un esquema de cinco pasos (las “5 Aes”)¹²⁵, siendo los tres primeros comunes a todos los fumadores, tengan o no la intención de dejar de fumar:

- 1º) Preguntar sobre el consumo de tabaco, para identificar sistemáticamente a todos los fumadores y que quede registrado en la historia clínica (Ask).
- 2º) Aconsejar el abandono del tabaco, de forma sencilla y firme (Advice).
- 3º) Evaluar el deseo del paciente de realizar un intento serio de abandono (Assess).

A partir de aquí, una vez que se conoce la predisposición del fumador al cese del tabaquismo, es posible reconducir el abordaje para adaptarlo a la etapa de cambio en la que se encuentre el paciente^{43,123,126,127}.

- Así, los fumadores en fase precontemplativa pueden beneficiarse de una intervención concisa que les ayude a reflexionar sobre su dependencia y su salud. Dicha intervención consiste en proporcionar información de manera sincera, objetiva y con empatía, sin reproches ni adoctrinamientos, sobre las

consecuencias negativas del hábito tabáquico y los beneficios de su abandono, tanto a corto como a largo plazo. Es una terapia oportunista, que debe repetirse siempre que el precontemplador acuda a consulta. Si el paciente se mostrase proclive simplemente a reducir el consumo, existe la posibilidad de complementar apoyo farmacológico [*Método RHD* (Reducción Hasta Dejarlo); apartado 2.9.2.2.2].

- El objetivo con los contempladores es hacer que su planteamiento de cambiar a medio plazo se transforme en un deseo de cambio a corto plazo. Sirven las mismas estrategias que se emplean en los pacientes que no quieren dejar de fumar, pero hay que acompañarlas de otras nuevas, como fomentar la autoeficacia, dar información específica sobre el proceso de deshabituación, fijar una fecha aproximada para el abandono, animar a que vaya reduciendo el consumo (Método RHD; apartado 2.9.2.2.2) u organizar visitas de seguimiento en consulta.
- Los pacientes en estado de preparación pueden recibir el mismo de tipo de intervención que los dos grupos anteriores, pero añadiendo pautas específicas de esta fase que ayuden a movilizar la motivación y el compromiso del paciente, y sirvan como entrenamiento de técnicas de automanejo y autocontrol.

En función de las características y necesidades del paciente, el apoyo psicológico puede desarrollarse en el contexto de una intervención breve, intensiva (Apartado 2.9.2.1.2) o especializada (Apartado 2.9.2.1.3).

Los pasos cuarto y quinto de la IB (Assist y Arrange, respectivamente) están dirigidos a fumadores en preparación, pero que se ven capacitados para hacer un intento por su cuenta, de forma que el profesional puede mostrar su apoyo,

despejar dudas y miedos, ofrecer consejos sobre resolución de problemas, ayudar a elegir una fecha concreta ('Día D') y fijar visitas de seguimiento en consulta para valorar el síndrome de abstinencia y reforzar la motivación.

Aunque hagamos referencia aquí, y en adelante, a la fase preparatoria, la mayoría de los preceptos sobre el apoyo psicológico en dicha etapa son válidos también para pacientes que hayan iniciado ya la fase de acción.

2.9.2.1.2. Intervención Intensiva

La *Intervención Intensiva*, que representa el nivel intermedio en el tratamiento del tabaquismo, está destinada a fumadores en fase de preparación que solicitan ayuda específica y un plan de seguimiento, que son remitidos por un profesional sanitario, y que no cumplen criterios de derivación a una Unidad Especializada en Tabaquismo (Apartado 2.9.2.1.3). Su ámbito de aplicación son los centros de salud, bien en consulta programada, o en programas o consultas específicas. Al frente de esta intervención se sitúa un equipo sanitario o un solo profesional, formados específicamente en tabaquismo; siendo necesario que, al menos, haya un médico, ya que algunos de los fármacos antitabáquicos (parte fundamental del tratamiento en este nivel) son de prescripción médica^{122,123}.

La asistencia se organiza en una serie de sesiones (entre 3 y 6), de 10-30 minutos cada una, distribuidas a lo largo de un período de seguimiento mínimo de 6 meses; esto es, para acompañar al paciente desde la preparación hasta el mantenimiento del cambio¹²².

La terapia se puede suministrar de forma individual o grupal, no existiendo evidencia suficiente de que el tratamiento grupal sea más efectivo¹²⁸.

Son varias las técnicas cognitivo-conductuales que se emplean, como el *contrato de contingencias* (compromiso verbal o escrito de abstinencia, con penalización en caso de incumplimiento), el *autoanálisis de motivos*, el *autorregistro del consumo de cigarrillos*, la *autogestión* (prever y afrontar problemas) o el *entrenamiento en técnicas de relajación*. Es muy importante que el equipo terapéutico demuestre disposición y empatía al fumador (*soporte social intratratamiento*). Una técnica recomendable, pero no indispensable, es la denominada *retroacción fisiológica*, que consiste en determinar algún parámetro al paciente que, al mejorar con la deshabituación, sirva para reforzar su motivación. En este sentido, lo más frecuente es la determinación de monóxido de carbono en aire espirado, mediante un cooxímetro^{129,130,131} (Véase apartado 2.10).

2.9.2.1.3. Intervención Especializada

Por último, existe un tercer nivel de intervención clínica, representado por la *Intervención Especializada*, que se desarrolla en centros sanitarios denominados *Unidades Especializadas en Tabaquismo* (UET). Una UET se define como un “servicio sanitario integrado en el contexto de un área de salud, que propugna, coordina y realiza acciones en pro de la prevención y el tratamiento del tabaquismo en dicha área, en colaboración directa con otros servicios sanitarios de la misma”¹³². Por ello, aparte de la función asistencial, en una UET se desarrollan también actividades docentes y de investigación. Asimismo, la UET desempeña un rol de liderazgo en el área de salud a la que pertenece, para consensuar, homogeneizar e implementar protocolos de actuación en tabaquismo¹³³.

Lo que diferencia este modelo de intervención de los anteriores es, por un lado, el tipo de pacientes a los que va dirigido; y, por otro, las características de los profesionales encargados¹²². Así, la asistencia se ofrece a fumadores en fase de preparación (o acción) que cumplen, al menos, un criterio de derivación de entre los siguientes^{123,133,134}:

- 1) Haber fracasado en, como mínimo, 2 intentos serios de abandono que hayan sido realizados bajo supervisión correcta de un profesional sanitario.
- 2) Presentar graves problemas de salud relacionados con el consumo de tabaco.
- 3) Embarazo o lactancia.
- 4) Enfermedad psiquiátrica no descompensada.
- 5) Ser un exdrogadicto (al menos 2 años sin consumir otras drogas).
- 6) Alto riesgo socio-sanitario.
- 7) No poder o no querer hacer frente al coste del tratamiento farmacológico.

Por otro lado, la UET es atendida por un *equipo multidisciplinar* de profesionales sanitarios *expertos* en la prevención, diagnóstico y tratamiento del tabaquismo. Pertenecen a diferentes disciplinas (Medicina, Enfermería, Psicología) y trabajan a tiempo completo en la UET, dedicados a las labores asistenciales, pero también a impartir docencia (en el pregrado, en el postgrado o en el área de salud correspondiente) y a desarrollar estudios de investigación relacionados con el tabaquismo^{132,133}.

El apoyo psicológico, individualizado o grupal, es técnicamente similar al de la intervención intensiva, pero más específico, adaptado a los diversos tipos de pacientes que acceden a la UET. Además, las sesiones son más numerosas (hasta 10) y duraderas (más de 30 minutos), y cubren un período de seguimiento de por lo menos 1 año^{122,132,135}.

2.9.2.2. Tratamiento farmacológico

Un fumador motivado y que quiera afrontar un intento serio de abandono de su dependencia debe recibir tratamiento farmacológico específico, tanto por su eficacia como por su seguridad¹³⁶. Sin embargo, solo el 2% de los individuos que desean dejar de fumar se ayuda de él¹³⁶.

Actualmente, son tres los tratamientos antitabáquicos de primera línea: **Terapia Sustitutiva con Nicotina, Bupropión y Vareniclina**. La *clonidina* y la *nortriptilina* se consideran de segunda elección, siendo excepcionales los casos que obligan a su uso^{130,136}. Los *ansiolíticos* no forman parte de la terapia específica del tabaquismo, aunque son empleados por ser la ansiedad un síntoma del síndrome de abstinencia. Ningún ensayo ha mostrado suficiente evidencia sobre su utilidad en este campo, pero los datos disponibles actualmente tampoco permiten excluir un posible efecto antitabáquico¹³⁷.

El tratamiento farmacológico se emplea en los tres niveles de intervención clínica: básico, intermedio y especializado (Apartados 2.9.2.2.2 y 2.9.2.2.3).

2.9.2.2.1. Farmacoterapia antitabáquica de primera elección

a) Terapia Sustitutiva con Nicotina (TSN)

La TSN, cuyo origen tuvo lugar en Suecia hace más de 25 años, se convirtió en la primera intervención farmacológica que obtuvo resultados satisfactorios en la deshabituación tabáquica. Consiste en la administración de nicotina a fumadores por una vía distinta al cigarrillo, en cantidad suficiente para evitar o aliviar el síndrome de abstinencia, pero insuficiente para desencadenar dependencia^{136,138}.

Actualmente, existen tres presentaciones de TSN comercializadas en España: *chicles*, *comprimidos para chupar* y *parches*. En nuestro país, el *espray nasal* fue retirado por efectos secundarios, mientras que el *inhalador bucal* no está aún disponible. Tampoco disponemos aquí del *lozenge*, que es un comprimido de nicotina que se absorbe por vía sublingual, no chupado, y que se comercializa en Reino Unido, Suecia o Dinamarca. Con cualquiera de las formas de TSN se obtiene un nivel de nicotina en plasma superior a 5 ng/mL, pero no picos de concentración tan altos ni tan precoces como los que se obtienen al fumar. En este sentido, se ha demostrado que es necesaria una nicotemia de entre 5 y 15 ng/mL para evitar que aparezca el síndrome de abstinencia o, al menos, reducir su intensidad^{126,136,139,140}.

La TSN es eficaz por sí misma, independientemente del apoyo psicológico, aunque los resultados mejoran con la combinación, sobre todo cuanto mayor es la intensidad de la intervención conductual. Esta eficacia presenta una menor evidencia en fumadores con un consumo diario inferior a 10-15 cigarrillos, debido a que la mayor parte de los estudios se lleva a cabo en fumadores de mayor consumo^{141,142}.

Se ha discutido mucho la seguridad de la TSN en tres grupos especiales de fumadores (embarazadas, enfermos cardiovasculares y adolescentes), que resumimos a continuación:

- Con base en la evidencia disponible, García-Algar y Jané (2010) concluyen que el uso de la TSN resulta recomendable en gestantes muy fumadoras, que deseen dejar el consumo y que lo hayan intentado sin éxito. Así, la TSN evitaría la exposición fetal a otros tóxicos del humo del tabaco y, además, ayudaría a reducir progresivamente la dosis global de nicotina y la duración de la exposición a la misma¹⁴³. El tratamiento debería ser pautado y supervisado en

una UET, para así poder realizar a la embarazada los controles necesarios que permitan suministrar la dosis más eficaz y segura¹⁴⁴.

- Por otro lado, en la ECV se ha avalado su utilización como intervención lo suficientemente segura, con un binomio riesgo-beneficio muy favorable. Sin embargo, se recomienda usar con precaución en pacientes que hayan sufrido en el mes previo un evento cardiovascular severo o que tengan una hipertensión arterial descontrolada^{142,145}.
- Finalmente, Moolchan et ál. (2005) analizaron la eficacia y seguridad de la TSN, usada en combinación con apoyo cognitivo-conductual, en los adolescentes. En comparación con resultados de estudios en adultos, las tasas de abandono obtenidas fueron ligeramente más bajas, mientras que el perfil de efectos adversos fue similar, siendo en general bien tolerada¹⁴⁶.

b) Bupropión

Desde hace varias décadas, se ha analizado la relación entre la depresión y el tabaquismo, demostrándose una mayor prevalencia de trastornos depresivos en fumadores. Por ello, surgió la idea de estudiar medicación antidepresiva como posible terapia antitabáquica. El bupropión, antidepresivo inhibidor selectivo mixto de la recaptación de noradrenalina y dopamina, de liberación prolongada (SR: *sustained-release*), se convirtió en el primer fármaco no nicotínico empleado con éxito en el tratamiento del tabaquismo^{147,148,149}. Su utilización, con esta indicación, fue aprobada en España en el año 2000.

Se recomienda iniciar el tratamiento 1 o 2 semanas antes de la fecha elegida para dejar de fumar y mantenerlo entre 7 y 12 semanas, según la dependencia. A diferencia de la TSN, es un tratamiento de prescripción médica. Está especialmente indicado en

fumadores con antecedentes de depresión y alcoholismo, y en aquellos para los que sea importante controlar el aumento de peso que se produce con el abandono del tabaco. Es un fármaco bien tolerado en pacientes con EPOC o con ECV^{121,150}.

Paradójicamente, comparando ansiedad y depresión como índices de la eficacia terapéutica del bupropión, los fumadores con mayor nivel de ansiedad responden mejor a medio plazo a este tratamiento, pese a ser un antidepresivo¹⁴⁷.

La eficacia y seguridad del bupropión SR ha sido estudiada por Hurt et ál. (1997), quienes obtuvieron una *tasa de abstinencia continua* (esto es, no fumar ni un solo cigarrillo desde el día D), al final del tratamiento, de un 24,4%, frente a un 10,5% obtenido con placebo. La *tasa de abstinencia puntual* (no haber fumado durante la semana previa al control), a los 12 meses del día D, fue de un 23,1%, frente a un 12,4% con placebo. Asimismo, resultó ser un fármaco bien tolerado, cuyos efectos secundarios más frecuentes fueron insomnio (34,6%), cefalea (32,7%) y sequedad de boca (12,8%). En tercer lugar, se objetivó un efecto de control sobre el peso ganado con el cese del tabaquismo. Así, al final del tratamiento (7 semanas) los pacientes solo habían ganado una media de 1,5 kg, frente a 2,9 kg de media en el grupo placebo. Es importante reseñar que todos estos datos hacen referencia a la posología recomendada en ficha técnica de 150 mg, 2 veces al día¹⁴⁹.

Por otro lado, Jorenby et ál. (1999) estudiaron la eficacia del bupropión SR (150 mg/12 horas) y de la TSN (parches de 24 horas), en monoterapia y en combinación. Así, el índice de abstinencia continua, al año prácticamente del día D, fue significativamente superior con bupropión (solo o en combinación) que con TSN en monoterapia. Resulta destacable que no hubo diferencias significativas entre el bupropión administrado solo y la combinación de bupropión con TSN. Respecto a los índices de abstinencia puntual, a los 6 y 12 meses del día D, se obtuvieron los mismos resultados. En segundo lugar, en

consonancia con los datos de Hurt et ál., los dos efectos adversos más frecuentes del bupropión en monoterapia fueron el insomnio (42,4%) y el dolor de cabeza (25,9%). Al combinarlo con la TSN, los datos sobre seguridad fueron similares, aunque destacó un aumento en el porcentaje de sueños anormales (pasando del 4,5 al 13,5%). Por último, en relación con la ganancia de peso no existieron diferencias significativas entre los diversos grupos al terminar el tratamiento (9 semanas). Sin embargo, hasta la 7ª semana de tratamiento, hubo una ganancia media de peso significativamente inferior en el grupo de pacientes tratados con la combinación, frente a los otros grupos¹⁵¹.

c) Vareniclina

La vareniclina, el primer fármaco no nicotínico diseñado específicamente para ayudar al fumador en su deshabituación, ha revolucionado completamente este campo. Actúa como agonista parcial selectivo de los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$, lo que le confiere una doble actividad agonista-antagonista:

- Por su actividad *agonista* estimula dichos receptores, controlando el síndrome de abstinencia.
- Mientras que por su actividad *antagonista* los bloquea, impidiendo la acción de la nicotina y reduciendo así la sensación de placer asociada al fumar, lo que facilita el abandono y evita que un simple desliz se convierta en una recaída en toda regla¹⁵². De hecho, la vareniclina es el primer tratamiento antitabáquico que previene las recaídas a largo plazo¹⁵³.

La vareniclina se comercializa en España desde el año 2007. Al igual que el bupropión, debe ser prescrita por un médico y se recomienda comenzar con ella 1 o 2 semanas antes del día D.

Oncken et ál. (2006) estudiaron su eficacia y seguridad, en grupos tratados con distintas pautas de dosificación frente a un grupo tratado con placebo, obteniendo los siguientes resultados: La tasa de abstinencia continua, al final del tratamiento (12 semanas), fue significativamente más alta en todos los grupos que siguieron tratamiento con vareniclina (20,8-24,0%), frente al grupo placebo (7%). Las tasas de abstinencia puntual, a las 12, 24 y 52 semanas, también fueron significativamente más altas. Además, comparada con placebo, se demostró que la vareniclina disminuía la necesidad de fumar. No existieron diferencias significativas sobre el aumento de peso con el abandono del tabaco. Respecto al perfil de seguridad, los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas, insomnio, cefalea y sueños anormales. Los pacientes que fueron tratados según la posología que se recomienda en ficha técnica (partiendo de 0,5 mg una vez al día, hasta 1 mg dos veces al día), tuvieron una tasa de abandono, por efectos adversos, de un 21,7%; la cual no fue mucho mayor que la del grupo placebo (17,4%)¹⁵⁴.

Por otro lado, en relación con la duración del tratamiento, Tonstad et ál. (2006) concluyeron en su estudio que los fumadores en abstinencia puntual a las 12 semanas de tratamiento, tienen una tasa de recaídas significativamente menor cuando prolongan vareniclina 12 semanas más, frente a placebo. Así, las tasas de abstinencia continua entre las semanas 13 y 24 y entre las semanas 13 y 52 (que significa no haber fumado nada durante ambos períodos) fueron significativamente más altas con vareniclina que con placebo. En este trabajo, a pesar del tiempo adicional de tratamiento, el fármaco resultó seguro y bien tolerado, y la mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados¹⁵³.

En tercer lugar, Jorenby et ál. (2006) compararon la eficacia de vareniclina con bupropión SR en un grupo de pacientes tratados durante 12 semanas. Los índices de abstinencia continua con vareniclina, a las 12, 24 y 52 semanas (43,9%, 29,7% y 23,0%, respectivamente), fueron significativamente superiores que con bupropión (29,8%, 20,2% y 14,6%). Los índices de abstinencia puntual en esos tres mismos controles también fueron significativamente más altos con vareniclina que con bupropión (50,3%, 35,2% y 30,5% vs. 36,3%, 26,3% y 23,4%). Sobre el aumento de peso al final del tratamiento, los pacientes tratados con vareniclina ganaron una media de 2,29 kg, frente a 1,32 kg de media en el grupo tratado con bupropión¹⁵⁵.

No obstante, la superioridad en eficacia de vareniclina frente a la TSN no es tan evidente. Así, Aubin et ál. (2008) compararon vareniclina con TSN en parches de 24 horas. La tasa de abstinencia continua durante las últimas 4 semanas de ambos tratamientos fue significativamente más alta con vareniclina que con TSN (55,9% vs. 43,2%). Sin embargo, la diferencia en dicha tasa entre las semanas 9-52 con vareniclina y las semanas 8-52 con TSN no fue significativa (26,1% vs. 20,3%). Tampoco lo fue la diferencia en las tasas de abstinencia puntual, a las 24 y 52 semanas del día D (38,6% vs. 34,1%, y 34,8% vs. 31,4%, respectivamente). Por el contrario, la vareniclina redujo significativamente algunos síntomas de abstinencia, como el *craving* (ansia de fumar) o la inquietud, comparada con la TSN¹⁵⁶.

Por último, respecto a la combinación de vareniclina con los otros tratamientos farmacológicos antitabáquicos, hay autores que sugieren que el uso conjunto con TSN en parches es seguro y bien tolerado¹⁵⁷, mientras que otros lo desaconsejan¹⁵⁸. Asimismo, existen profesionales que proponen la utilización de chicles o comprimidos para chupar (o incluso el inhalador bucal) de nicotina, de forma puntual ante episodios de *craving*, durante la terapia con vareniclina¹⁵⁸.

La combinación de vareniclina y bupropión podría ser útil, puesto que sus mecanismos de acción pueden complementarse, pero actualmente se desconocen la eficacia y seguridad de dicha asociación. Por ello, a la espera de ensayos clínicos que la avalen, no es recomendable plantearla como una forma alternativa de tratamiento¹⁵².

2.9.2.2.2. Método RHD. Intervención Breve

En el apartado anterior hemos recogido las opciones farmacológicas de primera línea que existen en el tratamiento de la deshabituación tabáquica. Pues bien, el presente apartado y el siguiente tratan sobre cuáles de esos fármacos se emplean (y cómo) en los distintos niveles de intervención clínica (básico, intermedio, especializado) expuestos previamente.

En primer lugar, en el nivel básico, el tratamiento farmacológico varía en función de la predisposición para dejar de fumar que tenga el paciente:

- En los pacientes contempladores que quieran reducir su consumo progresivamente como paso previo al abandono (e incluso en los precontempladores que solo busquen fumar menos), existe la posibilidad de un nuevo planteamiento terapéutico denominado *Método RHD* (Reducción Hasta Dejarlo). Consiste en la disminución progresiva del número de cigarrillos fumados al día, previamente a abandonar el tabaco de forma definitiva, empleando la TSN en forma de chicles.

El método RHD, que ha demostrado ser eficaz y seguro, consta de tres fases^{127,159,160}:

- En la *primera*, que dura entre 6 y 8 semanas, se reduce al 50% el consumo, sustituyendo 2 cigarrillos por 1 chicle.

- En la *segunda*, se reduce el resto de cigarrillos, sustituyendo cada uno por un chicle, en otras 6-8 semanas.
- En la *tercera* fase, que dura entre 2 y 3 meses, se trata de ir reduciendo progresivamente los chicles de nicotina y consolidar la abstinencia.

Los pacientes precontempladores, como es de suponer, no completarían las tres fases, por lo que es importante advertirles que hagan un uso de la TSN limitado en el tiempo, subordinado a la consecución o no de los objetivos que se hubiesen marcado.

- Los fumadores en fase de preparación que estén capacitados para intentar dejar de fumar por su cuenta (pasos cuarto y quinto de la IB; apartado 2.9.2.1.1), pueden recibir cualquiera de los tratamientos de primera línea (TSN en todas sus formas, bupropión, vareniclina) (Assist), comenzando con ellos 1-2 semanas antes del día elegido para iniciar la abstinencia. De hecho, la IB sin farmacoterapia solo es útil en fumadores de menos de 10-15 cigarrillos al día¹²². Es fundamental, sobre todo si se decide pautar bupropión o vareniclina, fijar visitas de seguimiento (Arrange), para así poder valorar el cumplimiento y la presencia de efectos secundarios.

Si hubiesen iniciado ya la fase de acción, se puede recomendar utilizar TSN de acción rápida (chicles, comprimidos para chupar) en momentos puntuales de *craving* (*ad libitum*), o bien en parches de 16 o 24 horas siguiendo una pauta de dosificación descendente.

2.9.2.2.3. Intervención Intensiva y Especializada

Los fumadores en fase de preparación que soliciten ayuda profesional pueden beneficiarse de un tratamiento psicofarmacológico, dentro de una intervención intensiva o especializada (Véase el apoyo psicológico en los apartados 2.9.2.1.2 y 2.9.2.1.3).

□ En la **intervención intensiva**, el tratamiento farmacológico está generalmente indicado. Se recomienda pautarlo siempre que el fumador obtenga en el test de Fagerström una puntuación superior a 3 puntos (dependencia moderada a extrema). Los pacientes pueden ser tratados con cualquiera de los fármacos antitabáquicos de primera línea, en monoterapia¹²². Los criterios que guían la selección del medicamento son la experiencia del profesional o equipo terapéutico; características, experiencias previas y/o preferencias del paciente; perfil de efectos adversos; contraindicaciones; y el coste.

□ En la **intervención especializada**, el apoyo psicológico debe complementarse, siempre que no esté contraindicado, con tratamiento farmacológico. Se puede recurrir a todos los fármacos de primera línea, en monoterapia o en combinación^{122,133}. Con respecto a los sustitutivos de nicotina, en una UET existe la posibilidad de realizar *TSN a altas dosis* en fumadores muy dependientes o que hayan utilizado dicho tratamiento sin éxito a las dosis habituales. Consiste en lo siguiente:

- 1º) Días antes del abandono del consumo se determina en sangre el nivel de cotinina del fumador.
- 2º) Llegado el día D se le administra nicotina a una dosis suficiente como para sustituir al menos el 80% de la concentración de cotinina pretratamiento.

Existe también la posibilidad de realizar el estudio de sustitución a partir de las determinaciones de cotinina en saliva y orina, que resultan técnicamente más sencillas y menos agresivas para el paciente^{127,161}.

2.10. MARCADORES DEL TABAQUISMO

Para evaluar la exposición humana a agentes tóxicos se emplea cada vez más la determinación de dichos tóxicos y sus metabolitos presentes en la sangre, el aire espirado, la orina, el sudor, las heces o el pelo. Por medio de bioensayos, se calcula la exposición interna total del organismo, tanto en el entorno profesional como en el general, a través de todas las rutas de entrada. La ruta es crucial porque puede haber efectos locales en el lugar de la exposición, pero también sistémicos cuando la sustancia se absorbe y pasa a la sangre, distribuyéndose por todo el organismo³⁰.

La investigación sobre toxicidad se ha centrado en la búsqueda de *marcadores biológicos o biomarcadores*, que son parámetros que proporcionan una medida en tejido humano, aire espirado, líquidos biológicos o alguna parte del cuerpo¹⁶². Un biomarcador puede emplearse para confirmar o descartar el diagnóstico de un determinado tipo de intoxicación o de otro efecto secundario producido por una sustancia química. También puede indicar una hipersusceptibilidad individual a exposiciones químicas concretas, sirviendo de este modo para predecir riesgos. Pueden utilizarse asimismo para analizar el cumplimiento o la eficacia de medidas preventivas o normas de reducción de la contaminación³⁰.

El marcador ideal debe cumplir una serie de requisitos^{162,163,164}:

- Ser fácilmente medible y específico para un tipo particular de exposición.
- Reflejar solamente un cambio subclínico y reversible.
- Permitir adoptar medidas preventivas.
- Ser éticamente aceptable.

Además, en la valoración del tabaquismo, la concentración del marcador debería relacionarse de forma sencilla con la de otros componentes del tabaco.

En general, se acepta la clasificación de los marcadores biológicos en tres tipos^{30,42,162,163,164,165}.

- 1) Biomarcadores de susceptibilidad (Apartado 2.10.1).
- 2) Biomarcadores de exposición (Apartado 2.10.2).
- 3) Biomarcadores de efecto, respuesta o lesión (Apartado 2.10.3).

Respecto a la exposición, existen también *marcadores aéreos o aeromarcadores*, capaces de cuantificar la exposición al HAT, y que son la base de políticas de protección frente al tabaquismo pasivo (Apartado 2.10.4.1).

Asimismo, se han estudiado marcadores de efecto de tipo no biológico, como los *funcionales* o los *psicológicos (psicomarcadores)*, cuyo uso se ha extendido de manera notable en las últimas décadas entre los profesionales sanitarios, con el objetivo de realizar una mejor evaluación del fumador que permita decidir el tratamiento más adecuado e individualizado posible (Apartados 2.10.4.2 y 2.10.4.3).

Por último, un parámetro puede servir a la vez como marcador de exposición y de efecto, como por ejemplo sucede con los aductos de hemoglobina del 4-aminobifenil, con el 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol o con la cotinina. Además, un mismo parámetro, con diferencias metodológicas, puede utilizarse como marcador biológico y como marcador aéreo, como es el caso de la nicotina.

2.10.1. BIOMARCADORES DE SUSCEPTIBILIDAD

Estos marcadores funcionan como indicadores de sensibilidad individual al efecto de un xenobiótico (agente extraño al organismo) o un grupo de compuestos tóxicos^{163,164}. La hipersusceptibilidad puede ser debida a un rasgo heredado, a la constitución del sujeto o a factores ambientales³⁰. Generalmente son factores genéticos (polimorfismos), reconocibles a través de estudios del ADN mediante fragmentos de restricción, secuenciación o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real. Así, la capacidad de metabolizar determinadas sustancias químicas es variable y está fijada genéticamente³⁰.

En la actualidad, en el campo del tabaquismo se cree que la susceptibilidad para iniciarse en el consumo, fumar activamente, hacerse dependiente o incluso desarrollar patologías relacionadas con el tabaco es debida a la interacción de factores ambientales con diversos genes. También existe una relación entre el abandono del tabaquismo y determinados genes, como los que codifican el citocromo P450 y los del transportador de la serotonina^{41,42}.

2.10.2. BIOMARCADORES DE EXPOSICIÓN

Pueden tratarse de un compuesto exógeno que se introduce en el organismo, un producto de la interacción entre dicho compuesto y uno endógeno, o cualquier otro acontecimiento relacionado con la exposición³⁰. En tabaquismo, algunos de los motivos que han llevado a la búsqueda de este tipo de marcadores son determinar el consumo real de tabaco en una población, analizar el impacto de nuevas terapias antitabaco, demostrar la exposición o comprobar que un tratamiento se cumple correctamente y con abstinencia total¹⁶². El análisis se realiza en estructuras o fluidos corporales (sangre y orina, principalmente) o incluso en aire espirado, como por ejemplo en el caso del monóxido de carbono presente en el humo del tabaco.

Dentro de estos marcadores existen dos subtipos, dependiendo de la especificidad de las pruebas de detección: los selectivos y los no selectivos. Los biomarcadores *selectivos* se fundamentan en la medida directa del tóxico o sus metabolitos en fluidos biológicos, mientras que los *no selectivos* son un grupo de indicadores inespecíficos de exposición^{163,164}.

Los marcadores biológicos de exposición al humo de tabaco más importantes son los siguientes:

1) **Monóxido de carbono en aire espirado y carboxihemoglobina:**

El monóxido de carbono (CO) es un marcador sencillo, inocuo y de resultados inmediatos (a través de un *cooxímetro para aire espirado*), que puede usarse para diversas finalidades^{121,162,166}.

- Contrastar la afirmación verbal de abstinencia.
- Como refuerzo positivo para el fumador en deshabituación, aunque se ha mostrado eficaz únicamente en pacientes poco dependientes.

- Como marcador indirecto del nivel de carboxihemoglobina (COHb), existiendo fórmulas matemáticas que relacionan ambos parámetros [la determinación de COHb puede realizarse también mediante análisis de sangre arterial o venosa (*cooxímetro de laboratorio*) o, desde el año 2005, a través de un *pulsicooxímetro*].
- Como indicador del riesgo de desarrollar patología secundaria al tabaquismo, como cardiopatía isquémica, EPOC y neoplasias.

El inconveniente del CO es que presenta una vida media corta (2-5 horas), normalizándose a partir del segundo o tercer día sin fumar, hecho que limita su sensibilidad en fumadores ligeros u ocasionales. Además, dicha semivida se reduce con el ejercicio físico y con una mayor capacidad ventilatoria del fumador y aumenta durante el sueño.

Los niveles de CO en aire espirado que se pueden alcanzar dependen de los cigarrillos fumados diariamente, el número de caladas y la profundidad de las mismas. También del tiempo que transcurre desde que se fuma el último cigarrillo hasta que se realiza la determinación, siendo recomendable hacerla en las últimas horas del día.

Su especificidad está limitada por el hecho de que existen fuentes ambientales de CO, como las calefacciones o los automóviles, y una fuente endógena de formación de CO, a través del metabolismo de las porfirinas. Finalmente, no sirve para la valoración del consumo de tabaco sin humo, porque el CO se genera con la combustión^{162,166,167}.

2) Nicotina:

Es el compuesto adictógeno del tabaco por antonomasia, medible en sangre, saliva, orina, cabello y uñas. Se absorbe alrededor de un 10% de la nicotina que contiene el cigarrillo, aunque esta cantidad varía en función de los hábitos de la persona fumadora y del tipo de tabaco que se consume. Tras su distribución, la concentración cae un 50% en aproximadamente 2 horas, debido a su metabolismo hepático principalmente. Es recomendable que sea determinada dentro de las 8-12 horas siguientes al último cigarrillo consumido.

Los niveles de nicotina en saliva se modifican de forma importante por la exposición local (en la boca) al humo del tabaco, mientras que en el cabello o las uñas del pie este inconveniente se minimiza, y por ello es posible analizar cambios a largo plazo y con menor variabilidad. De hecho, la nicotina en las uñas del pie se considera el biomarcador de exposición al humo del tabaco con mayores ventajas de los que están disponibles en la actualidad.

Es importante saber que hay alimentos que contienen nicotina, pero esa cantidad es muy pequeña con respecto a los niveles alcanzados como consecuencia del tabaquismo. Entre esos alimentos se encuentran el tomate, la berenjena, la patata, la coliflor, la pimienta en grano o el té negro.

Es un marcador con una especificidad excelente en la valoración del consumo de tabaco, excepto en fumadores que siguen un tratamiento de deshabituación con sustitutivos de nicotina^{162,166,167}.

3) Cotina:

Representa el principal producto de la metabolización hepática de la nicotina, pero no es psicoactiva. Generalmente se mide en sangre, pero puede ser medida en otras muestras biológicas, como orina, saliva, pelo e incluso semen. Hay varios métodos disponibles para su determinación, entre los que se encuentran la cromatografía de gases, la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), los métodos colorimétricos o los inmunoensayos. Sin embargo, algunos inmunoensayos sobrestiman la concentración de cotinina, por su reactividad cruzada con otros metabolitos de la nicotina^{162,167,168,169,170,171}.

En la sangre de los fumadores aparece a los pocos minutos de fumar, pero el pico de cotinemia se detecta entre 1 y 2 horas después del último cigarrillo, logrando alcanzar concentraciones plasmáticas de 10 a 15 veces superiores a las de la nicotina, debido a su semivida intermedia (15-20 horas en población adulta).

La concentración plasmática de cotinina depende de la cantidad de cigarrillos fumados diariamente y del tiempo de tabaquismo, y además está influida por factores individuales, como el embarazo o la raza. Así, Pérez-Stable et ál. (1998) demuestran que la cotinemia alcanzada por el consumo de tabaco es significativamente más alta en fumadores negros que en blancos. Este hecho se justifica porque el aclaramiento en negros es más lento y porque tienden a consumir más nicotina por cigarrillo. Esto explicaría por qué el riesgo de cáncer de pulmón y de trastornos reproductivos es mayor en negros; aunque, paradójicamente, tienen un menor riesgo de EPOC¹⁷².

Asimismo, existen fármacos y alimentos que pueden interferir en el análisis y dar como resultado un falso positivo. Entre ellos están los alimentos señalados para la nicotina, además de aquellas sustancias (o fármacos como la isoniacida) que contienen un anillo

de piridina o altas dosis de vitamina B3 (niacina). Al igual que sucede con la nicotina, la especificidad de este marcador es excelente salvo en presencia de TSN.

La cotinina persiste en el organismo hasta 4 días después de fumar el último cigarrillo, por lo que resulta un marcador muy interesante para valorar tanto el tabaquismo activo como el pasivo, y el que mejor determina el consumo de tabaco durante las 48 horas previas^{162,166,167,171,173}.

4) **Tiocianato:**

Es un producto que resulta de la detoxificación hepática del cianuro de hidrógeno, que es un gas presente en el humo del tabaco, originado en la combustión del cigarrillo. Por ello, el tiocianato no sirve como marcador del consumo de tabaco sin humo.

Puede ser medido en sangre, saliva y orina. Aunque los resultados dan una mejor validez a la medición en sangre, suele hacerse en saliva por su inocuidad, a pesar de que hay autores que desaconsejan las determinaciones no invasivas (salival y urinaria) debido a una sensibilidad y especificidad insuficientes^{162,167}.

El tiocianato se elimina fundamentalmente por la orina, aunque también por la saliva y el sudor, y su vida media es larga cuando la función renal es normal. Diferentes estudios señalan una semivida de 3-14 días o de 10-14 días. Existen alimentos y bebidas que son fuentes de tiocianato (nueces, cerveza, coliflor, rábanos, nabos, etc.), aunque no hay consenso sobre si su ingesta puede llegar a modificar niveles o no. Se ha señalado que la interferencia alimentaria pueda ser la razón por la que no es un marcador específico en fumadores ligeros, aunque sí en grandes fumadores. Sin embargo, Galanti (1997) concluyó en su estudio que la especificidad del tiocianato determinado en saliva no se ve afectada por la alimentación y que los resultados obtenidos con dicho marcador

podrían ser interpretados independientemente de cualquier consideración dietética^{162,166,167,174,175}.

Luepker et ál. (1981) estudiaron el uso del tiocianato salival como biomarcador de tabaquismo en adolescentes y concluyeron que puede ser útil, además de seguro y barato, cuando el consumo es superior a un paquete semanal; no sirviendo, sin embargo, para fumadores experimentales o esporádicos¹⁷⁴.

5) **Anabasina y anatabina:**

Son, junto con la nor nicotina, los alcaloides menores más abundantes en el tabaco. La anabasina es la precursora de la *N'*-nitrosoanabasina (NAB), que es una nitrosamina que aumenta durante el almacenamiento de los productos de tabaco sin humo, existiendo una evidencia limitada en estudios de experimentación con animales sobre su poder carcinógeno. En el rapé oral, una forma de tabaco sin humo, hay niveles más bajos de anabasina, lo cual puede deberse posiblemente a su conversión a esa nitrosamina que sucede durante el curado del tabaco. Por su parte, el metabolismo de la anatabina también origina una nitrosamina, la *N'*-nitrosoanatabina (NAT), que se ha hallado en varios productos de tabaco, como el rapé, el tabaco de mascar, los cigarrillos o los cigarrillos. Tanto la NAB como la NAT están presentes en el humo del tabaco.

Estos dos marcadores, presentes en el tabaco, pero no en los medicamentos que contienen nicotina, y que tampoco derivan del metabolismo de la misma, son muy útiles para detectar en orina el consumo de tabaco en fumadores en deshabituación con TSN, o para validar su abstinencia.

Determinadas a partir de los datos de excreción urinaria obtenidos durante la abstinencia del tabaco, la vida media de la anabasina es de aproximadamente 16 horas (rango de 10-27 horas) y la de la anatabina es de alrededor de 10 horas (rango de 6-15 horas).

La medición de anabasina y anatabina en orina se hace mediante cromatografía de gases combinada con espectrometría de masas, que al ser un método costoso supone un inconveniente para su utilización sistemática^{15,166,167,176,177}.

6) **Nornicotina:**

La nornicotina es una representante de los alcaloides menores del tabaco. Se origina por la N-demetilación de la nicotina en el hígado y es, a su vez, precursora de una nitrosamina que se ha demostrado carcinógena en estudios con animales, la *N'-nitrosonornicotina* (NNN). La NNN está considerada como uno de los carcinógenos más perjudiciales por su potencia y su abundancia en los productos de tabaco (rapé, tabaco de mascar, cigarros, cigarrillos), y porque está presente también en el humo del tabaco^{15,178}.

En el estudio llevado a cabo por Jacob et ál. (1999), la concentración de nornicotina fue mayor en el cigarro y más baja en el tabaco de mascar. Su semivida, obtenida con los datos de eliminación urinaria durante la abstinencia, fue de casi 12 horas (rango de 6-27 horas). La técnica de medida en orina fue la combinación de la cromatografía de gases y la espectrometría de masas; lo que, como ya hemos visto, resulta costoso y limita la generalización de su uso¹⁷⁶.

Gray et ál. (2008) han descrito un método para determinar los niveles de nornicotina, y simultáneamente nicotina y cotinina, en meconio humano. Consiste en el acoplamiento de la cromatografía de líquidos y la espectrometría de masas, empleando además la técnica de ionización química a presión atmosférica (LC-APCI-MS/MS). De este modo, ayudará a identificar la exposición prenatal al tabaco y cómo el grado de tabaquismo materno correlaciona con los niveles de estos marcadores en meconio¹⁷⁹.

7) Otros biomarcadores de exposición:

Hasta aquí hemos visto los marcadores biológicos de exposición más importantes que existen en la actualidad en relación con el tabaquismo, pero han sido estudiados muchos otros con el objetivo de encontrar el marcador ideal. Entre esos marcadores se encuentran los siguientes:

- El 1-hidroxipireno (1-HOP), principal metabolito del pireno, fue inicialmente estudiado para valorar la exposición potencial a hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) en el ámbito laboral, en concreto en industrias, como por ejemplo la del hierro, el acero o el caucho. Mercado-Calderón (1993) ya reflejó en su estudio la escasa interferencia del tabaquismo en la excreción urinaria de este metabolito en trabajadores de una fábrica de coque y de otra de electrodos de grafito. Posteriormente, han ido surgiendo trabajos de investigación centrados en el papel del 1-HOP como marcador del tabaquismo. En este sentido, Florek et ál. (2007) han estudiado la exposición en mujeres embarazadas, resultando que la concentración del metabolito en la orina de las fumadoras era mucho más alta que en no fumadoras. El inconveniente de este biomarcador es su baja especificidad^{180,181,182}.
- El solanesol es un alcohol trisesquiterpenoide presente en la hoja de tabaco y también en el humo, en concentraciones relativamente altas, aunque variables. Su concentración en saliva es 50 veces mayor en fumadores que en no fumadores. Es un importante precursor de los HAP^{182,183}.
- También se han empleado metabolitos de las N-nitrosaminas. Por ejemplo, Kresty et ál. (1996) estudiaron el 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol (NNAL), que es un producto del metabolismo de la NNK [4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona]. La NNK, junto con la NNN, son las nitrosaminas más

nocivas que existen en el tabaco. Los niveles de NNAL alcanzados en la orina son similares en fumadores y consumidores de tabaco sin humo, descartando que los productos sin humo sean una alternativa inofensiva al hábito de fumar. El NNAL también fue estudiado por Hecht et ál. (2007), llegando a las mismas conclusiones^{17,184}.

- Asimismo, metabolitos de otros productos tóxicos presentes en el humo del tabaco, como la acrilamida, se han empleado como marcadores de exposición. Entre ellos está un ácido mercaptúrico de acrilamida, el N-acetil-S-(2-carbamiletil)-L-cisteína (AAMA), fuertemente relacionado con el consumo diario de cigarrillos¹⁸⁵.
- Son varios los trabajos que han estudiado los aductos de hemoglobina del 4-aminobifenil. El 4-aminobifenil (4-ABP) es una amina aromática muy tóxica presente en el humo del tabaco. La concentración de aductos detectada en fumadores es más elevada que en no fumadores, y disminuye cuando se abandona el tabaco. La presencia de estos aductos en no fumadores sugiere que existen otras fuentes de 4-ABP distintas del tabaquismo activo, como son el tabaquismo pasivo, la polución o la contaminación alimentaria. Sin embargo, son considerados como el marcador preferido para identificar la exposición a aminas aromáticas derivada del tabaquismo^{182,186,187}.

2.10.3. BIOMARCADORES DE EFECTO

Los marcadores de efecto, respuesta o lesión pueden ser componentes endógenos, medidas de la capacidad funcional o cualquier otro indicador del estado del cuerpo o de un sistema orgánico afectado por la exposición³⁰. Se emplean con frecuencia como indicadores preclínicos de trastornos. Pueden ser *específicos* o *no específicos*³⁰. Existen varios tipos: En este apartado se tratarán los biológicos, explicando más adelante los funcionales y los psicológicos (Apartados 2.10.4.2 y 2.10.4.3, respectivamente).

En primer lugar, el tabaquismo es una de las causas de policitemias relativas o falsas. Así, se habla de *síndrome de Gaisböck* (policitemia benigna) para referirse a la disminución del volumen plasmático, con volumen globular normal, que se produce en varones maduros con un consumo de cigarrillos importante, entre otros factores de riesgo cardiovascular.

Además, el hábito de fumar se relaciona con un aumento del número de hematíes, de la hemoglobina (Hb) y del hematocrito. En este sentido, la formación de carboxihemoglobina origina una desviación hacia la izquierda de la curva de disociación de la Hb, que produce un trastorno de la oxigenación tisular, con un aumento compensatorio en el nivel de Hb. En la médula ósea, la hipoxemia determina un aumento de la producción de eritropoyetina, que a su vez aumenta la generación de hematíes (*poliglobulia del fumador*)^{188,189}.

El fumar se ha asociado también con un incremento significativo en las concentraciones séricas de colesterol total, de colesterol unido a lipoproteínas de baja y muy baja densidad, y de triglicéridos; y con una disminución de los niveles en sangre de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y de apolipoproteína A1¹⁹⁰.

Pueden emplearse también biomarcadores para determinar procesos secundarios al tabaquismo, como inflamación, estrés oxidativo, disfunción endotelial y protrombosis^{42, 182,191,192,193}.

- Entre los marcadores de inflamación están el recuento leucocitario, la proteína C reactiva, el leucotrieno B₄, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleucinas-6 y 8, o el fibrinógeno. De hecho, es característico en fumadores un aumento del fibrinógeno plasmático, dosis-dependiente y reversible tras el cese del consumo. El TNF- α es una proteína mediadora de la respuesta inflamatoria, que inicia la cascada de las citocinas y que es considerada un marcador de gran interés clínico.
- Se ha demostrado que el tabaquismo está relacionado con el estrés oxidativo, al inducir un desequilibrio entre los agentes prooxidantes y las defensas endógenas antioxidantes, en favor de los primeros. El resultado final de ese desequilibrio es la oxidación de lípidos, proteínas y ADN, comprometiendo la función celular. El estrés oxidativo es un hallazgo frecuente y precoz de las ECV. Actúan como marcadores del mismo, entre otros, la vitamina C, isoprostanos, malondialdehído, nitrotirosina u 8-hidroxideoxiguanosina.
- Además, el estrés oxidativo interfiere en las funciones del endotelio, como son la regulación vasomotora o el mantenimiento de la homeostasis vascular. La disfunción endotelial causa vasoconstricción, adherencia leucocitaria y activación plaquetar, y favorece un estado protrombótico, la discoagulación y la aterosclerosis. Se han señalado como marcadores de la disfunción endotelial a moléculas de adhesión como la P-selectina o la ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*).

- La hiperfibrinogenemia también desarrolla un papel central en el estado de protrombosis característico de personas fumadoras, porque favorece la formación de fibrina y la agregación plaquetaria, y aumenta la viscosidad sanguínea. Se ha estimado que el 50% del daño cardiovascular causado por el tabaquismo crónico es consecuencia de su efecto en el incremento del fibrinógeno. La concentración sérica del dímero-D también está aumentada en fumadores en comparación con no fumadores.

Por otro lado, hay estudios que han empleado como biomarcadores de efecto a los *aductos del ADN*, formados cuando a éste se une un carcinógeno contenido en el humo del tabaco. Por ejemplo, se ha demostrado la relación entre la incidencia del cáncer de vejiga y los aductos del 4-ABP, detectados en hemoglobina¹⁸².

Finalmente, hay autores que han señalado cambios histológicos como parámetros del efecto del tabaquismo. Así, Roland y Rudd (1998) relacionan la extensión y gravedad de lesiones preneoplásicas a nivel de la mucosa pulmonar con los años y el grado de tabaquismo, indicando que estas alteraciones premalignas son incluso reversibles después del abandono del consumo¹⁹⁴. También se ha demostrado, en productos de tabaco sin humo, la asociación del NNAL y la cotinina con la presencia de lesiones precancerosas en la cavidad oral, en concreto, leucoplasia oral¹⁷.

2.10.4. OTROS MARCADORES DEL TABAQUISMO

2.10.4.1. Aeromarcadores de exposición

En los últimos tiempos, ha cobrado especial relevancia la existencia de marcadores aéreos, no biológicos, que sirven para medir la exposición al humo del tabaco en el ambiente. Surgieron de la necesidad de determinar la contaminación derivada del tabaquismo involuntario en lugares públicos que, como hemos visto previamente, es claramente deletérea para la salud. El conocimiento de estos marcadores ha impulsado el desarrollo de nuevas legislaciones antitabaco, que tratan de proteger del humo a los no fumadores; como ha sucedido en España, con la entrada en vigor en 2011 de una ley que prohíbe fumar en todos los espacios públicos cerrados.

Como ya hemos comentado, el HAT es una mezcla de múltiples sustancias, algunas de las cuales han sido propuestas como posibles aeromarcadores. Entre ellas, la nicotina, partículas en suspensión respirables (RSP), 3-etenil piridina (3-EP), CO, solanesol, escopoletín, miosmina o polonio-210¹⁸².

Una aplicación práctica de la medición en el aire de marcadores es calcular el número de cigarrillos que serían “consumidos” por un no fumador, por el hecho de respirar en un determinado ambiente contaminado por el humo del tabaco. Así, por ejemplo, cuando un disc-jockey que no fuma trabaja durante ocho horas en una discoteca sin restricciones al consumo, tendría que fumar 16 cigarrillos en ese tiempo para inhalar la misma concentración de *N-nitrosodimetilamina* (NDMA: tóxico generado durante la combustión del cigarrillo) que está presente en el HAT de la discoteca. Por su parte, un camarero que cumple un turno de trabajo de ocho horas en un restaurante, tendría que

fumar un cigarrillo y medio para inhalar la misma cantidad de NDMA que se concentra en el establecimiento¹⁹⁵.

De todos los marcadores aéreos, la nicotina es el más utilizado, ya que posee una serie de ventajas:

- 1) Es específica para el HAT.
- 2) Su concentración aumenta de manera proporcional al aumento del HAT y se puede relacionar con la de otros componentes del tabaco.
- 3) Pequeñas concentraciones pueden ser detectadas de forma precisa.
- 4) Los métodos de análisis son sensibles y tienen un coste razonable.
- 5) Su variabilidad entre las distintas marcas de tabaco es pequeña.

Para ello, se han ideado monitores pasivos de medida de nicotina en el aire, que permiten estudiar la exposición en una determinada área, o bien la de una persona en concreto. De este modo, los resultados son útiles tanto en estudios epidemiológicos, como a la hora de evaluar políticas de reducción del HAT^{182,196,197,198}.

M.J. López et ál. (2004) llevaron a cabo un estudio para describir los niveles de exposición al HAT en diversos espacios públicos de Barcelona. El trabajo fue realizado previamente a la Ley Antitabaco 28/2005, cuando estaba prohibido fumar (salvo en zonas reservadas) en centros sanitarios y educativos, aeropuertos, estaciones de tren y medios de transporte. Utilizaron la nicotina como aeromarcador, a través del uso de monitores colocados según el protocolo establecido en el proyecto europeo “*Environmental Tobacco Smoke (ETS) exposure in a sample of European cities*”, en el que participó la ciudad de Barcelona. Se recogieron muestras en áreas donde fumar estaba permitido y también en las que estaba prohibido. Los resultados indicaron que había HAT en todos los lugares estudiados, siendo mayor la concentración en restaurantes y, sobre todo, en discotecas. En algunos casos, la concentración alcanzada

en discotecas llegó a ser cien veces superior a la que otros estudios han observado en domicilios de fumadores. Los centros sanitarios y de enseñanza (excepto zonas reservadas de colegios y universidades) presentaban los niveles de exposición más bajos, con una concentración media de nicotina inferior a $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Respecto al metro, el 40% de las muestras obtenidas tenía concentraciones insólitamente altas, si tenemos en cuenta que ya existía la prohibición de fumar en ese medio de transporte cuando se realizó el estudio. Finalmente, quedó demostrado que dentro de un espacio público determinado, las áreas en las que estaba prohibido fumar tenían niveles considerablemente más bajos (con la única excepción de los hospitales), pero no nulos. Esto significa que las medidas que se habían emprendido entonces contra la exposición involuntaria al HAT resultaron efectivas, pero suponía también que era necesario un mayor rigor a la hora de cumplir y hacer cumplir las restricciones¹⁹⁵.

En segundo lugar, también es frecuente la utilización de RSP como marcadores aéreos, las cuales son un conjunto de sustancias que tienen un diámetro aerodinámico inferior a $10 \mu\text{m}$, lo que hace que sean capaces de alcanzar el sistema respiratorio. Se incluyen compuestos tales como los HAP o las N-nitrosaminas. Son analizadas a través de métodos gravimétricos, ópticos o piezoeléctricos. Cumplen el requisito de ser detectables incluso en ambientes con alta ventilación y bajo consumo de tabaco, y también el de tener una concentración que aumenta cuando lo hace el HAT. Sin embargo, tienen la desventaja de que no son específicas de la combustión del tabaco.

Otro aeromarcador es el 3-EP, que se origina como resultado de la pirólisis de la nicotina, siendo por tanto específico y, además, detectable. Sin embargo, el aumento de sus niveles no es lineal al aumento de HAT^{196,197}.

2.10.4.2. Marcadores funcionales de efecto

Para valorar los efectos cardiopulmonares del tabaquismo se han empleado marcadores de exploración funcional, tanto cardíacos como respiratorios.

La **función pulmonar** empieza a disminuir precozmente a partir de la edad adulta, pero ese descenso es más rápido en fumadores. El abandono del tabaco se ha asociado con una leve mejoría seguidamente al cese del tabaquismo, continuando después con el descenso propio de la edad que se observa en no fumadores¹⁸².

Una de las pruebas más usadas en el estudio de la función pulmonar y, en concreto, de la **mecánica pulmonar**, es la espirometría, porque resulta sencilla, válida y económica. En este sentido, Suárez et ál. (2007) llevaron a cabo un trabajo de investigación sobre la repercusión del tabaquismo activo y pasivo en los parámetros espirométricos de adolescentes: *capacidad vital forzada* (FVC), *volumen espiratorio forzado en el primer segundo* (FEV₁), *relación FEV₁/FVC*, *pico de flujo espiratorio* (PEF) y *flujos espiratorios máximos al 25, 50 y 25-75% de la FVC* (MEF_{25%}, MEF_{50%} y MEF_{25-75%}, respectivamente). Clasificaron a los pacientes en fumadores habituales (FH), fumadores pasivos (FP) y no fumadores no expuestos (NE). Sus conclusiones fueron que los FH presentaban una disminución significativa de todos los parámetros con respecto a los NE, y de FEV₁/FVC, PEF, MEF_{50%} y MEF_{25-75%} en relación a los FP. Además, en los FP se observó un descenso significativo de FVC y FEV₁ con respecto a los NE¹⁹⁹.

También en esta línea, Rizzi et ál. (2004) estudiaron el **intercambio gaseoso pulmonar** en adolescentes, clasificándolos en esos tres mismos grupos (FH, FP y NE), demostrando que uno de los indicadores más relevantes de daño pulmonar secundario al tabaquismo es la disminución en la *capacidad de difusión de monóxido de carbono* (DLCO). Los FH del estudio tenían una reducción significativa en la DLCO con respecto a los FP, y éstos la tenían respecto a los NE. Asimismo concluyeron que los FP

cuyas madres habían fumado durante su embarazo tenían una DLCO significativamente menor que aquellos FP cuyas madres dejaron de fumar estando embarazadas²⁰⁰.

Por otro lado, con relación a la **función cardíaca**, el efecto del tabaquismo se traduce en un aumento agudo de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la contractilidad del miocardio y, por consiguiente, de la demanda miocárdica de oxígeno^{29,182}.

En este sentido, Otsuka et ál. (2001) estudiaron los efectos del tabaquismo pasivo en la circulación coronaria empleando la *reserva de velocidad del flujo coronario* (CFVR), que se define como la relación entre las velocidades de flujo que se observan en reposo y en condiciones de hiperemia. La CFVR fue medida mediante una prueba no invasiva, la ecocardiografía-Doppler transtorácica. Fue el primer estudio que demostraba que el tabaquismo pasivo tenía un efecto más fuerte en la disminución de la CFVR en no fumadores que en fumadores activos²⁰¹.

2.10.4.3. Psicomarcadores de efecto

Con el fin de conocer mejor al fumador que acude a una consulta médica y así poder encontrar un diagnóstico y tratamiento apropiados, se han desarrollado una serie de cuestionarios y escalas, que actúan como marcadores psicológicos del proceso que vive la persona fumadora como consecuencia de su adicción al tabaco. Así, existen psicomarcadores sobre la dependencia que el paciente tiene al cigarrillo (bien sea física, psíquica o de otro tipo), la motivación con la que afronta el abandono del tabaco o el síndrome de abstinencia que eso le genera; y también sobre los estados de estrés, ansiedad o depresión por los que puede pasar un fumador⁴².

De todos los marcadores psicológicos disponibles, recogemos aquí los más importantes y aquellos cuyo uso está más generalizado en las consultas generales y monográficas:

1) **Test de Fagerström (*Fagerström Test for Nicotine Dependence, FTND*):**

Es un cuestionario breve y sencillo, heteroaplicado, que consta de 6 preguntas, que nos permiten conocer el grado de *dependencia física* que el fumador tiene por la nicotina y, además, puede ser utilizado con fines pronósticos y de indicación terapéutica. Su creador se ha quejado de que algunas preguntas se plantean de forma imprecisa en los diversos formatos que hay disponibles en todo el mundo, en multitud de idiomas, no respetando el verdadero sentido que esas cuestiones tenían en el original^{122,202,203}. En el anexo 1 se recoge el modelo en castellano supervisado por el propio Fagerström.

De acuerdo con la puntuación final obtenida, el test clasifica la dependencia física de los fumadores en 5 grupos (Tabla 2.6)²⁰².

Categoría	Puntuación
Muy baja	0-1
Baja	2-3
Moderada	4-5
Alta	6-7
Extrema	8-10

Tabla 2.6. Clasificación de la dependencia física al tabaco: Test de Fagerström.

La aceptación del test por parte de los profesionales ha sido tan amplia, que se han creado, incluso, versiones adaptadas para adolescentes (FTNDa) o para consumidores de tabaco sin humo (FTND-ST)^{204,205}.

2) **Test de Glover-Nilsson (*Glover-Nilsson Smoking Behavioral Questionnaire, GN-SBQ*):**

Es un cuestionario autoaplicado que ofrece información del papel que juegan los patrones de comportamiento en la dependencia al tabaco²⁰⁶. En este sentido, el fumador asocia sensaciones o lugares con los sabores que le genera el cigarrillo, e incluso está

acostumbrado a enfrentarse a situaciones de la vida cotidiana con la ayuda del mismo. Además, el hecho de sacar un cigarrillo o dar una calada son gestos que ha hecho en infinidad de ocasiones. El GN-SBQ permite analizar aspectos como éstos, de tipo psicológico, social y/o gestual²⁰⁷.

La versión original tenía 18 preguntas, pero sus autores la modificaron en el año 2005 para hacer el test más sencillo, dejando 11 ítems²⁰⁶. En función de la puntuación total, la *dependencia psico-socio-conductual* se clasifica en 4 categorías: leve (< 12 puntos), moderada (12-22), fuerte (23-33) y muy fuerte (> 33 puntos)²⁰⁷.

Nerín et ál. (2005) emplearon este test en la valoración de pacientes que acudieron a una UET, encontrando una relación directa con el test de Fagerström, debida a que la dependencia psicológica y la física representan dos caras de un mismo problema y no dos problemas independientes. Los más jóvenes presentaron puntuaciones más altas y un porcentaje de éxito más bajo. Los autores citados abogan por utilizar este test, en su versión corta, como parte de la terapia de un fumador, para así optimizar resultados²⁰⁸.

3) **Smoking Motivation Questionnaires (SMQ):**

Russell, Peto y Patel (1974), miembros de la *Addiction Research Unit* (ARU) del Instituto de Psiquiatría de Londres, desarrollaron un cuestionario autoadministrado de 34 ítems para identificar distintos tipos de fumar: *psicosocial, por estimulación, adictivo, indulgente, sensoriomotor y automático*. Se basaron en trabajos previos de otros investigadores (Tomkins, McKennell, etc.), que habían estudiado los diversos motivos por los que una persona fuma: para enfrentarse al medio, estimularse, por adicción, placer, etc. Este cuestionario se conoce como ***Smoking Motivation Questionnaire (SMQ) de Russell*** o, simplemente, **Test de Russell**. Años más tarde, West y el propio Russell (1985) elaboraron una subescala de 24 ítems, que era una

versión reducida del test de Russell, conocida como **ARU-SMQ**. Los diversos motivos para fumar están determinados por ítems concretos del test, teniendo cada ítem asignada una puntuación de 0 a 3 en función de la respuesta. En este sentido, una misma persona puede tener varios motivos para fumar, pero los que le caracterizan serían aquellos en los que, sumando las puntuaciones parciales de cada ítem, obtiene como resultado una puntuación mayor de 5 puntos. Asimismo, una puntuación total del test igual o superior a 20 puntos refleja que sería necesaria una gran motivación para lograr el objetivo de abstinencia^{47,209,210,211}.

Posteriormente, han aparecido también versiones del ARU-SMQ. Por ejemplo, Clemente et ál. (2002) llevaron a cabo un estudio sobre tabaquismo en jóvenes y, entre otras pruebas, emplearon una versión reducida de dicho cuestionario (9 ítems), adaptada además al lenguaje de los adolescentes (ARU-SMQ-9a)²⁰⁴.

4) Test de Richmond y otros psicomarcadores de motivación para dejar el tabaco:

En el punto anterior, hemos visto marcadores psicológicos de motivación para fumar, en el sentido de motivos que empujan a un fumador al consumo. De la misma manera, existen psicomarcadores que cuantifican la motivación para dejar de fumar, entendiendo por tal el ensayo mental preparatorio que realiza un fumador que quiere dejar el tabaco para animarse a hacerlo con interés y diligencia²¹².

El más conocido de estos marcadores seguramente sea el **Test de Richmond** (Anexo 2), que es un cuestionario heteroadministrado de 4 preguntas, creado para valorar el grado de motivación de un fumador frente al abandono de su dependencia. Según la puntuación final obtenida, el test clasifica la motivación en 3 grupos (Tabla 2.7)²⁰⁷.

Córdoba et ál. (2000) estudiaron la utilidad de este test en el ámbito de la AP, concluyendo que era un buen predictor de la abstinencia del tabaco²¹³.

Por otro lado, Marqueta et ál. (2008) también han estudiado recientemente el rendimiento del test, pero en pacientes que habían acudido a una UET y, por tanto, eran sujetos motivados de entrada. No encontraron relación entre la motivación obtenida con el test de Richmond y el éxito en la terapia, aunque demostraron que los pacientes menos motivados no llegaban ni siquiera a empezar el tratamiento. Los autores ponen en tela de juicio su uso dada la ausencia de investigaciones que hayan validado la versión del test en español (la original es en inglés)²¹⁴.

Categoría	Puntuación
Baja	0-6
Moderada	7-9
Alta	10

Tabla 2.7. Clasificación de la motivación para el abandono: Test de Richmond.

Aparte del Richmond, existen otros marcadores psicológicos que evalúan la motivación para dejar el tabaco, como por ejemplo el **Test desarrollado por el Centro de Ayuda al Cese del Tabaquismo del Hospital Henri Mondor de París**. Es autoaplicado y consta de 15 ítems que determinan, en función de los puntos totales, la probabilidad de abandonar el consumo que tiene el paciente, valorando aspectos personales y familiares. A mayor puntuación, mayores son las probabilidades de éxito. Una puntuación baja indica que quizá no sea el momento más adecuado para dejar de fumar^{129,130,207}.

Asimismo, Biener y Abrams (1991) idearon una prueba visual, autoadministrada, para medir la disposición de los fumadores a considerar el abandono del tabaco, a la que denominaron **Contemplation Ladder (Escalera de Contemplación)**. Posee 11 “peldaños” y una escala de 0 a 10 puntos, de forma que cada peldaño tiene una puntuación asignada. A mayor puntuación (más arriba en la escalera), mayor motivación. Fue adaptada para aplicarse también en consumidores de marihuana^{215,216}.

5) Cuestionario de Salud SF-36 (Short Form-36 Health Survey):

El cuestionario de salud SF-36, o simplemente SF-36, es uno de los instrumentos más empleados para evaluar la *calidad de vida relacionada con la salud* (CVRS), en la población general, y también en subgrupos determinados, como los fumadores. Está diseñado para ser autoadministrado, o bien utilizado en entrevistas personales o telefónicas²¹⁷.

Consta de 35 ítems que valoran los estados positivos y negativos de la salud, abarcando las siguientes ocho dimensiones: *Función física*, *Rol físico* (expresa el grado en que la salud física interfiere en el trabajo y en otras actividades diarias), *Dolor corporal*, *Salud general*, *Vitalidad*, *Función social*, *Rol emocional* y *Salud mental*. Además, incluye un ítem de transición sobre la valoración de la salud en el presente comparada con la del año previo (*Evolución declarada de la salud*)^{218,219,220}.

Grau et ál. (2007) estudiaron la percepción de salud que tienen fumadores y exfumadores empleando el SF-36. Una de las conclusiones fue que los fumadores con intención de dejar de fumar, en comparación con los que no la tienen, presentaban mayor limitación percibida a causa de la salud en las actividades físicas y diarias, y peor salud en el momento del estudio que en el año anterior. Además, dichos fumadores, comparados con los exfumadores, informaban de mayor limitación en las actividades físicas y en la vida social, y menor valoración de su salud general y mental, y de la salud presente comparada con la del año previo. Por último, los fumadores que no se planteaban abandonar su dependencia, en comparación con los exfumadores, tenían mayor interferencia de los problemas emocionales en las actividades diarias, y peor salud cuando fueron estudiados que en el año anterior²²¹.

En 2004, mediante el SF-36, un grupo de investigadores brasileños demostró que los fumadores jóvenes sanos, con un consumo diario de cigarrillos leve-moderado, tenían peor CVRS que los que no habían fumado nunca²²².

6) Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (State-Trait Anxiety Inventory, STAI):

La versión adaptada a la población española del STAI está constituida por dos escalas separadas de autoevaluación, de 20 ítems cada una, cuyas puntuaciones oscilan entre 0 y 60 puntos. De esta forma, cada escala valora cuantitativamente una dimensión de la ansiedad:

- Ansiedad-estado (A/E), que es atribuida a una condición emocional transitoria y de intensidad variable, es decir, que se refiere a cómo se siente el paciente en un momento concreto.
- Ansiedad-rasgo (A/R), que es la tendencia a percibir las situaciones como estresantes y se refiere, por tanto, a cómo se siente el paciente generalmente.

El STAI representa un cuestionario interesante en la valoración de un fumador; sin embargo, es un test largo (40 ítems), que requiere bastante tiempo para su realización y su análisis, lo cual limita su uso rutinario en las consultas de tabaquismo²¹⁴.

Marqueta et ál. (2010) estudiaron mediante este test la evolución de la ansiedad en fumadores que acuden a una UET para tratamiento de su dependencia. Sus conclusiones fueron que la A/E disminuye a lo largo del primer mes sin fumar, y a los tres meses se mantiene en niveles más bajos que antes de la abstinencia. Las puntuaciones más altas en la escala A/E se registraron el día antes de dejar de fumar. Por otro lado, no hallaron diferencias sobre el éxito de la terapia en función de la A/R, la cual fue valorada en la primera consulta. Sin embargo, observaron que los sujetos con una A/R superior eran más dependientes del tabaco (puntuación más alta en el test de Fagerström)²²³.

7) Escala de Abstinencia Nicotínica de Minnesota (*Minnesota Nicotine Withdrawal Scale*, MNWS) y otros psicomarcadores del síndrome de abstinencia:

En 1986, John R. Hughes y Dorothy Hatsukami, de las Universidades norteamericanas de Vermont y Minnesota (respectivamente), desarrollaron la MNWS para cuantificar el *síndrome de abstinencia* que sufre un fumador cuando abandona el consumo de tabaco. En esta escala, perfeccionada con el tiempo, aparecen muchos de los síntomas que están incluidos en el diagnóstico de la abstinencia a la nicotina según la OMS (ICD-10, 2010) y la APA (DSM-IV-TR, 2000) (Véase apartado 2.6.1); pero lo interesante es que ofrece una puntuación que permite valorar la gravedad del síndrome.

Existen dos versiones, una autoaplicada y otra heteroadministrada, las cuales difieren en el número de ítems.

Los autores proponen cinco opciones de respuesta (0-4), pero se muestran abiertos a que otros investigadores utilicen la escala, modificando las posibles respuestas en función de las necesidades de sus estudios²²⁴.

Además de la MNWS, existen otros marcadores psicológicos del síndrome de abstinencia, como por ejemplo la *Wisconsin Smoking Withdrawal Scale (WSWS)*²²⁵, la *Smoker Complaint Scale (SCS)* de Schneider²²⁶, o la *Cigarette Withdrawal Scale (CWS)*²²⁷.

3. OBJETIVOS

OBJETIVOS

▣ Los objetivos principales de nuestro trabajo de investigación están en relación con el estudio de pruebas diagnósticas de exposición al humo del tabaco:

- 1) Analizar, individual y comparativamente, la capacidad diagnóstica de la pulsicooximetría, la cooximetría en aire espirado y el análisis de cotinina en orina en la valoración del consumo de tabaco.
- 2) Determinar en dichas pruebas los puntos de corte más válidos para la discriminación entre fumadores y no fumadores.
- 3) Examinar la conveniencia de ajustar, por creatinina urinaria, el análisis de cotinina en orina.

▣ Los objetivos secundarios son aquellos relacionados con el estudio de fumadores:

- 1) Estudiar las características del hábito tabáquico y del proceso de abandono del tabaco en una muestra de fumadores en deshabituación, atendidos en un programa desarrollado en el ámbito de la Atención Primaria.
- 2) Determinar y evaluar la prevalencia del Síndrome Metabólico y sus componentes en una muestra formada exclusivamente por fumadores.
- 3) Calcular el riesgo cardiovascular en una muestra constituida únicamente por fumadores.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO Y ÁMBITO DE REALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Teniendo en cuenta los objetivos señalados previamente, se llevó a cabo un estudio observacional, transversal de período, descriptivo, con pacientes fumadores y no fumadores del Centro de Salud (CdS) Plaza del Ejército de Valladolid, perteneciente al Área de Salud de Valladolid-Oeste y adscrito al Hospital Universitario Río Hortega (HURH).

El estudio se desarrolló desde Septiembre de 2010 a Mayo de 2011.

4.2. ENTORNO DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación se enmarcó dentro del Primer Programa de Deshabituación Tabáquica (PDT) del CdS Plaza del Ejército de Valladolid, puesto en marcha en el curso 2010-2011 para el tratamiento, individual y personalizado, de la dependencia al tabaco de pacientes remitidos por el Equipo de Atención Primaria (EAP) del centro.

El CdS es de tipo urbano y atiende a una población de 19.500 pacientes, aproximadamente (0-17 años: 11,7%; 18-64 años: 63,3%; ≥ 65 años: 25,0%).

4.3. PROTOCOLO DE LA INVESTIGACIÓN

Nuestro trabajo de investigación se dividió en dos partes bien diferenciadas:

- ❑ Por un lado, el estudio de **fumadores** interesados en el cese de su dependencia, motivo por el que participaron en el Primer PDT de nuestro CdS (Apdo. 4.3.1).
- ❑ Por otro lado, el estudio de **pruebas diagnósticas de exposición al humo del tabaco**, realizado en una muestra que incluyó fumadores y no fumadores, y que representa la parte germinal y nuclear de nuestra tesis (Apdo. 4.3.2).

4.3.1. ESTUDIO DE FUMADORES

El Equipo Investigador se reunió en Septiembre de 2010 con el EAP del CdS Plaza del Ejército de Valladolid para explicarle los fundamentos y el desarrollo del PDT, así como del estudio de investigación, y solicitar su colaboración en la captación de los pacientes. De este modo, la selección de la muestra se hizo gracias al trabajo del EAP del centro, que realizó la captación de fumadores activos interesados en dejar de fumar, invitándoles a participar en el Programa. El EAP citaba a los pacientes a través de una agenda específica, que fue creada en el sistema informático *Medora*.

En la consulta antitabaco, el Equipo Investigador explicó a cada paciente el desarrollo del Programa y los objetivos del estudio y, a aquellos que aceptaron participar, les entregó una copia del consentimiento informado (Anexo 3). Una vez firmado, comenzaba el estudio.

4.3.1.1. Población de estudio

La población accesible ha estado constituida por todos los fumadores participantes en el Primer PDT del CdS Plaza del Ejército de Valladolid.

La selección de la muestra se realizó mediante reclutamiento de casos consecutivos, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión:

- ❑ Los criterios de inclusión en el estudio de fumadores fueron:
 1. Ser fumadores activos, con interés en abandonar el tabaco en los 6 meses siguientes.
 2. Pertener al CdS Plaza del Ejército de Valladolid, bien como paciente o como trabajador.
 3. Tener una edad igual o superior a 18 años.

- ❑ Los criterios de exclusión fueron:
 - 1) Padecer una patología psiquiátrica aguda o grave.
 - 2) Tener adicciones activas añadidas al tabaquismo.

De los 213 pacientes derivados al Programa por el EAP, 48 no acudieron a la primera visita (22,5%). Asimismo, de todas las personas que fueron atendidas en la consulta de deshabitación tabáquica, se seleccionaron 146 fumadores para el estudio de investigación (Figura 4.1).

En los fumadores seleccionados fueron estudiadas las características de su hábito tabáquico y del proceso de abandono que afrontaban, así como variables clínicas, bioquímicas y antropométricas relacionadas con el Síndrome Metabólico y/o el riesgo cardiovascular.

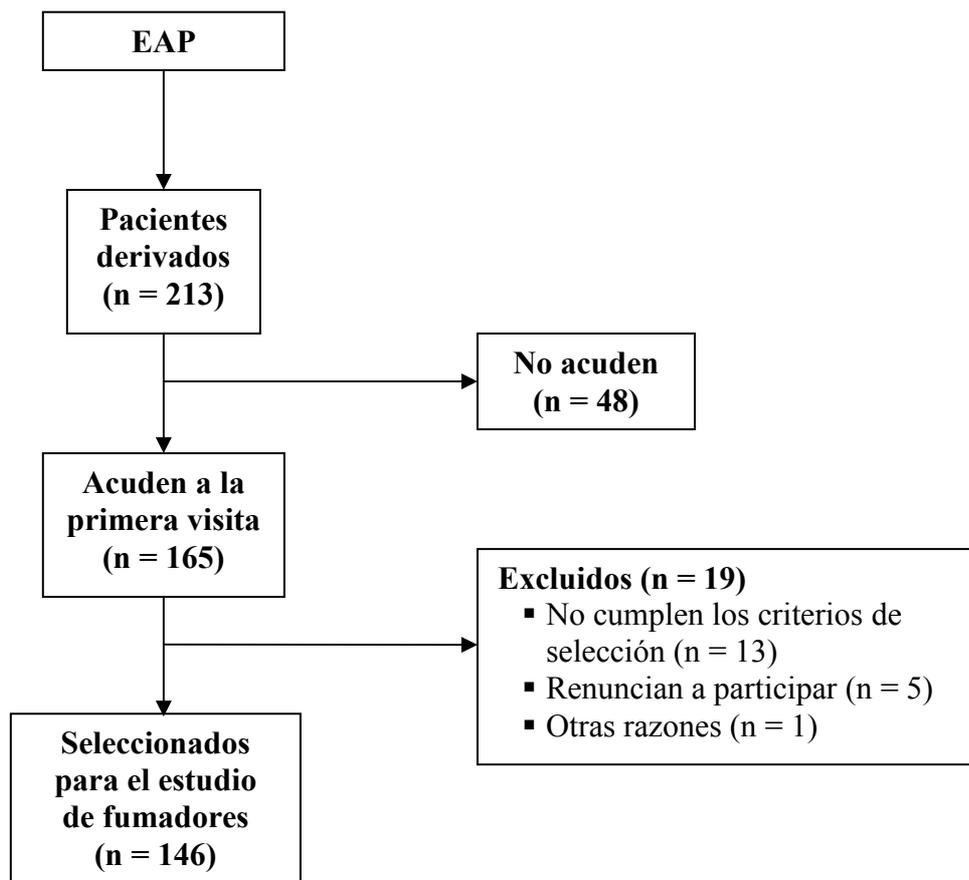


Figura 4.1. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio de fumadores.

4.3.1.2. Variables estudiadas

Las variables estudiadas se recogen en la tabla 4.1. En la base de datos del estudio de fumadores no se registró ningún valor perdido en ninguna de las variables.

VARIABLE	UNIDAD/ VALORES	FORMA DE MEDICIÓN
VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS		
Edad	Años	Historia clínica
Sexo	Hombre/Mujer	
VARIABLES CLÍNICAS		
Referentes al hábito tabáquico		
Edad de inicio en el consumo	Años	Historia clínica
Años fumando		
Cigarrillos fumados diariamente	Cigarrillos	
Índice paquetes-año	---	(Cigarrillos al día x Años fumando) / 20
Dependencia física al tabaco	Puntos; Grados	Test de Fagerström (Anexo 1)
Convivientes fumadores activos	Convivientes	Historia clínica
Programa de Deshabitación Tabáquica		
Tiempo máximo sin fumar previamente al Programa	Días, años	Historia clínica
Fase de Prochaska y DiClemente	Fases	
Motivación para el abandono	Puntos; Grados	Test de Richmond (Anexo 2)
Reducción del consumo	Sí/No	Historia clínica
Abstinencia continua del tabaco	Sí/No; Tiempos (días)	
Tratamiento farmacológico del tabaquismo (inicial y alternativo)	Sí/No; Tipo	
Otras variables clínicas		
Tensión arterial sistólica y diastólica	mmHg	Esfigmomanómetro de mercurio
Hipertensión arterial	Sí/No; Grupos ESH-ESC	Historia clínica
Tratamiento antihipertensivo	Sí/No	

Tabla 4.1 (I). Estudio de fumadores: Resumen de variables estudiadas.

■ ESH-ESC, *European Society of Hypertension-European Society of Cardiology*.

VARIABLE	UNIDAD/ VALORES	FORMA DE MEDICIÓN
VARIABLES BIOQUÍMICAS (*)		
Glucosa plasmática en ayunas	mg/dL	Autoanalizador Olympus AU5400® (Olympus Diagnostica)
Triglicéridos		
Colesterol-HDL		
Colesterol total		
VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS		
Peso	kg	Balanza manual de plataforma
Talla	m	Estadiómetro
Índice de masa corporal (**)	kg/m ²	Peso (kg) / Talla ² (m)
Perímetro de cintura	cm	Cinta métrica
SÍNDROME METABÓLICO		
Síndrome Metabólico	Sí/No	Criterios IDF
		Criterios AHA-NHLBI
RIESGO CARDIOVASCULAR		
Riesgo cardiovascular	%; Grados REGICOR y SCORE	Programa informático Macromedia Flash Player 6
Evento cardiovascular previo, dislipemias genéticas, nefropatías	Sí/No	Historia clínica

Tabla 4.1 (II). Estudio de fumadores: Resumen de variables estudiadas.

(*) Se analizó también la presencia de diabetes mellitus y de dislipemia; las categorías definidas en estas dos patologías por la ADA y la SEMERGEN-SEA, respectivamente; y la existencia de tratamiento antidiabético e hipolipemiente.

(**) Se estudió, además, la presencia de obesidad, y las categorías de la OMS y de la SEEDO.

■ ADA, American Diabetes Association; AHA-NHLBI, American Heart Association-National Heart, Lung, and Blood Institute;

IDF, International Diabetes Federation; OMS, Organización Mundial de la Salud; REGICOR, Registro Gironés del Corazón;

SCORE, Systematic Coronary Risk Evaluation; SEEDO, Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad;

SEMERGEN-SEA, Sociedades Españolas de Médicos de Atención Primaria y de Arteriosclerosis.

4.3.1.2.1. Variables epidemiológicas

Registramos la edad y el sexo de cada paciente.

En la estadística inferencial en función de la edad se dividió a la muestra en dos grupos, los que tenían una edad igual o inferior a 49 años y aquellos que tenían más de 49 años, por ser esta cifra la mediana de la variable.

4.3.1.2.2. Variables clínicas

a) Variables referentes al hábito tabáquico

Los pacientes de nuestro estudio fueron remitidos por su EAP para el tratamiento de su dependencia al tabaco, siendo todos fumadores activos.

Las características del hábito tabáquico registradas fueron la edad a la que se iniciaron en el consumo de tabaco (a la que probaron su primer cigarrillo), el número de años que llevaban fumando hasta su participación en el Programa (sin tener en cuenta períodos intermedios en abstinencia), el número de cigarrillos que consumían diariamente, su *índice paquetes-año*, su dependencia física al tabaco y el número de fumadores activos con los que convivían.

El índice paquetes-año se puede calcular de forma sencilla multiplicando el número de cigarrillos fumados diariamente por el número de años de consumo, y dividiendo el resultado entre veinte^{207,228,229,230}; siendo ésta la fórmula utilizada en nuestro estudio. No obstante, conviene reseñar que existen otras fórmulas de cálculo más complejas^{203,231,232}.

Por otro lado, hay autores que relacionan el índice paquetes-año con el monóxido de carbono en aire espirado (en partes por millón) para clasificar el grado de tabaquismo en leve, moderado o intenso²⁰³.

Asimismo, analizamos la dependencia física a la nicotina, mediante el *Test de Fagerström*, en la versión en castellano supervisada por el propio creador del cuestionario (Anexo 1). Consta de 6 preguntas y clasifica a los fumadores en 5 grupos en función de la puntuación obtenida:

- 1) Fumadores con dependencia física *muy baja*: Puntuación igual o inferior a 1.
- 2) Fumadores con dependencia física *baja*: 2-3 puntos.
- 3) Fumadores con dependencia física *moderada*: 4-5 puntos.
- 4) Fumadores con dependencia física *alta*: 6-7 puntos.
- 5) Fumadores con dependencia física *extrema*: Puntuación igual o superior a 8.

En la estadística inferencial en función del consumo diario de cigarrillos se dividió a la muestra en dos grupos, los que consumían 20 o menos y aquellos que fumaban más de 20. El límite se basa en el test de Fagerström (cuarta pregunta; anexo 1) y, además, coincide con la mediana de la variable (Apartado 5.1.1.2.1.c).

b) Programa de Deshabitación Tabáquica

Los pacientes fueron derivados para asesorarles y acompañarles en su proceso de abandono del tabaco, registrándose su predisposición para el cambio, su motivación de cara al abandono, si redujeron su consumo o lograron una abstinencia continua, y el tratamiento farmacológico empleado para el tabaquismo. Se registró también el intento previo de abandono más serio que habían realizado, es decir, el tiempo máximo que habían logrado permanecer en abstinencia previamente a nuestro Programa, por grupos: 0 días sin fumar, 1-30 días, 31-90 días, 91-180 días, 181-365 días, 1-3 años (a partir de un año y un día), 3-5 años (a partir de 3 años y un día), y más de 5 años.

La predisposición para el cambio fue analizada mediante las *etapas o fases de cambio de Prochaska y DiClemente*. Dado que uno de los criterios de inclusión fue el tener interés en dejar de fumar en los seis meses siguientes, se registraron dos etapas:

- Fase *contemplativa*: Interés en dejarlo en los próximos seis meses.
- Fase *de preparación*: Interés en dejarlo en el próximo mes.

Respecto a la motivación para realizar un intento serio de abandono, ésta fue medida a través del *Test de Richmond* (Anexo 2), que mediante 4 sencillas preguntas clasifica a los fumadores en 3 grupos según los puntos obtenidos:

- 1) Fumadores con motivación *baja*: Puntuación igual o inferior a 6.
- 2) Fumadores con motivación *moderada*: 7-9 puntos.
- 3) Fumadores con motivación *alta*: Puntuación máxima, igual a 10 puntos.

En cuanto a la abstinencia continua, registramos el tiempo que tardaron en alcanzarla, así como el tiempo que permanecieron en ella, con dos referencias: la fecha de la última consulta de cada paciente y la fecha de finalización del PDT (04/05/2011).

En este sentido, dadas las características del Programa, no todos los pacientes pudieron ser seguidos durante el mismo período de tiempo, debido a que no empezaron el mismo día. Sus últimas visitas también tuvieron fechas distintas. No obstante, hay que señalar que, después de la última consulta, los pacientes podían contactar con el Equipo del PDT por vía telefónica para concertar una nueva cita en caso de que se hubiese producido una recaída (antes de que finalizase el Programa).

Sobre la farmacoterapia antitabáquica, se registró su utilización o no, el tipo y la dosis del fármaco empleado (Tabla 4.2), y si era el tratamiento inicial o el alternativo.

Terapia Sustitutiva con Nicotina (TSN)	Chicles (2 y 4 mg)
	Comprimidos para chupar (1 y 2 mg)
	Parches de 16 horas (5, 10 y 15 mg)
	Parches de 24 horas (7, 14 y 21 mg)
Bupropión de liberación modificada	
Vareniclina	
Ansiolíticos (sin especificar principio activo)	

Tabla 4.2. Tratamiento farmacológico del tabaquismo.

c) Tensión arterial

Medimos la presión arterial sistólica y diastólica mediante un esfigmomanómetro de mercurio de pared, calibrado anualmente, colocado en una superficie plana a la altura de los ojos. Los pacientes estaban sentados cómodamente, con la espalda apoyada, evitando cruzar las piernas y con el brazo de la medición apoyado, sin ropa que lo comprimiese, con la palma de la mano hacia arriba y a la altura del corazón. Esperábamos 5 minutos, con los sujetos en la posición citada, antes de la toma²³³.

El 88,4% de las mediciones fueron realizadas por la misma persona (129/146).

Para clasificar a los pacientes en función de la hipertensión arterial (HTA), seguimos las directrices de la *European Society of Hypertension-European Society of Cardiology* (ESH-ESC, 2007)²³⁴, que aparecen en la tabla 4.3.

Categoría	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
Óptima	< 120 y	< 80
Normal	120-129 y/o	80-84
En el límite alto de la normalidad	130-139 y/o	85-89
HTA de grado 1 (leve)	140-159 y/o	90-99
HTA de grado 2 (moderada)	160-179 y/o	100-109
HTA de grado 3 (grave)	≥ 180 y/o	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140 y	< 90

Tabla 4.3. Clasificación de la ESH-ESC sobre las cifras de tensión arterial²³⁴.

■ ESH-ESC, European Society of Hypertension-European Society of Cardiology; HTA, hipertensión arterial;

TAS y TAD, tensión arterial sistólica y diastólica.

4.3.1.2.3. Variables bioquímicas

En nuestro CdS se extrajeron a los pacientes muestras de suero, tras al menos 12 horas de ayuno nocturno, en condiciones basales. Tras su extracción, las muestras fueron remitidas al Laboratorio de Análisis Clínicos del HURH de Valladolid, para su procesamiento. Las muestras de suero fueron obtenidas tras centrifugación a 1000-1200 g durante 15 minutos y los parámetros determinados antes de 12 horas.

Algunos pacientes que tenían una analítica reciente (≤ 1 mes), dentro de las fechas de realización del estudio y con los datos bioquímicos necesarios, prefirieron no repetirse el análisis (28/146 = 19,2%). En esos casos, se tomaron los valores de la analítica previa disponible.

Los valores de referencia, las unidades, el tipo de muestra y la metodología utilizada en el estudio se recogen en la tabla 4.4.

VARIABLE	VALORES DE REFERENCIA (*)	UNIDAD	MUESTRA	METODOLOGÍA
Glucosa en ayunas	70-110	mg/dL	Suero	Autoanalizador Olympus AU5400® (Olympus Diagnostica)
Triglicéridos	30-170			
cHDL	35-70			
Colesterol total	110-200			

Tabla 4.4. Variables bioquímicas.

(*) Valores de referencia informados por el Laboratorio de Análisis Clínicos del

Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

■ cHDL, colesterol-HDL.

Para clasificar a los pacientes en función de la diabetes mellitus (DM), se asumieron los criterios de la *American Diabetes Association* (ADA, 2010; tabla 4.5)²³⁵.

Categoría	Glucosa plasmática en ayunas (mg/dL)
Normal	≤ 99
Prediabetes (*)	100-125
Diabetes mellitus	≥ 126

Tabla 4.5. Clasificación de la ADA sobre las cifras de glucemia basal²³⁵.

(*) En nuestro caso, alteración de la glucemia en ayunas (AGA), denominada también glucemia basal alterada (GBA), incluida dentro de las *categorías de riesgo incrementado para diabetes* de la ADA²³⁵.

■ ADA, American Diabetes Association.

Por otro lado, para la clasificación en función de la dislipemia, concretamente hiperlipemias (HLP), se utilizaron los criterios de definición de la *Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria-Sociedad Española de Arteriosclerosis* (SEMERGEN-SEA, 2010)²³⁶, que aparecen en la tabla 4.6.

Categoría	Colesterol total (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL) (**)
Normocolesterolemia	< 200 y	< 200
Hipercolesterolemia límite	200-249 y	< 200
Hipercolesterolemia definida	≥ 250 (*) y	< 200
Hipertrigliceridemia	< 200 y	≥ 200
Hiperlipemia mixta	≥ 200 y	≥ 200

Tabla 4.6. Clasificación de la SEMERGEN-SEA sobre las cifras de CT y TG²³⁶.

(*) Diabetes mellitus / Prevención secundaria: Colesterol total ≥ 200 mg/dL.

(**) Esta clasificación no hace la diferenciación (en los triglicéridos) en diabéticos y en prevención secundaria. Otras clasificaciones consideran patológico, en estos grupos, un nivel de triglicéridos superior o igual a 150 mg/dL^{237,238}.

4.3.1.2.4. Variables antropométricas

A todos los pacientes se les realizó una valoración antropométrica básica, determinando peso, talla, índice de masa corporal y perímetro de cintura.

El 88,4% de las mediciones fueron realizadas por la misma persona (129/146).

□ El **peso** se midió usando una balanza de plataforma equilibrada, con astil y pesas móviles. El sujeto estaba de pie, inmóvil, en el centro de la plataforma, con el peso del cuerpo distribuido por igual entre ambos pies, y sin calzado. Se registró el peso hasta el 0,1 kg más cercano²³⁹.

□ La **talla** se midió usando un estadiómetro. El paciente se encontraba de pie y descalzo sobre la plataforma, con los talones juntos y con la cabeza en una posición tal que la línea de visión era perpendicular al cuerpo. Se deslizaba la cabecera móvil hasta el vértice del cráneo con una presión suficiente para comprimir el cabello. Se registró la talla hasta el 0,1 cm más próximo²³⁹.

□ El **índice de masa corporal (IMC)** (o índice de Quetelet) se calculó mediante la siguiente fórmula: $\text{Peso en kg} / (\text{Talla en m})^2$.

Los pacientes fueron clasificados en grupos según su IMC, de acuerdo con los criterios establecidos por la *Organización Mundial de la Salud* (OMS, 2006)²⁴⁰ y por la *Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad* (SEEDO, 2007)²⁴¹, recogidos en la tabla 4.7.

Categoría	Índice de masa corporal (kg/m ²) (*)			
	OMS		SEEDO	
Peso insuficiente	< 18,50		< 18,5	
Normopeso	18,50 - 24,99		18,5 - 24,9	
Sobrepeso	25,00 - 29,99		Grado I	25,0 - 26,9
			Grado II	27,0 - 29,9
Obesidad	Tipo I	30,00 - 34,99	Tipo I	30,0 - 34,9
	Tipo II	35,00 - 39,99	Tipo II	35,0 - 39,9
	Tipo III	≥ 40,00	Tipo III	40,0 - 49,9
			Tipo IV	≥ 50,0

Tabla 4.7. Clasificaciones de la OMS y de la SEEDO (en adultos)

en función del IMC^{240,241}.

(*) A efectos prácticos, los pacientes en cada una de las cuatro categorías generales son los mismos con ambas clasificaciones.

■ OMS, Organización Mundial de la Salud; SEEDO, Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad.

□ El **perímetro de cintura (PC)** se obtuvo con una cinta métrica graduada en centímetros. El paciente estaba de pie, con su peso distribuido por igual entre ambos pies, los cuales estaban separados aproximadamente 30 cm. La medición se efectuó a una distancia intermedia entre el borde inferior de la última costilla y la cresta ilíaca, en un plano horizontal, colocando la cinta métrica pegada a su cuerpo, pero no tan ajustada como para comprimir los tejidos blandos. Se registró el PC hasta el 0,1 cm más cercano al final de una espiración normal²³⁹.

Aunque hay muchas formas de cuantificar los depósitos grasos viscerales (entre ellas, pruebas de imagen), en la práctica clínica la medición del PC se considera un método de apreciación muy bueno, además de sencillo^{242,243}.

4.3.1.2.5. Síndrome Metabólico

El diagnóstico de Síndrome Metabólico (SM), con las dos definiciones empleadas en nuestro estudio, se hace sobre la base de 5 variables, las cuales son de tipo clínico, bioquímico y antropométrico: Tensión arterial (TA), Glucosa plasmática en ayunas (GPA), Triglicéridos (TG), Colesterol-HDL (cHDL) y Perímetro de cintura (PC).

Actualmente, coexisten varias definiciones del Síndrome Metabólico (OMS, EGIR, NCEP-ATP-III, AACE...; véanse en Abreviaturas)^{244,245,246,247,248}. En nuestro trabajo, se han utilizado las dos más modernas: la de la *International Diabetes Federation* (IDF, 2005; tabla 4.8)²⁴⁷ y la de la *American Heart Association-National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA-NHLBI, 2005; tabla 4.9)²⁴⁸. Hay que decir que en el año 2009, un grupo internacional de organizaciones intentó consensuar una única definición, pero lo cierto es que no llegó a fijar el punto de corte óptimo para el criterio del PC²⁴⁹.

a) Definición de la IDF

Para el diagnóstico de SM, de acuerdo con la IDF, es necesario cumplir tres o más de los criterios mencionados, pero uno de ellos ha de ser obligatoriamente el referente al PC (Tabla 4.8). La IDF justifica este requisito en que la obesidad central correlaciona más fuertemente que cualquier otro parámetro con los otros criterios del síndrome, y en que está altamente correlacionada con la insulinoresistencia²⁴⁷ (considerada ésta por algunos autores como la base fisiopatológica del SM). Dicho criterio, además, es menos estricto que en la definición de la AHA-NHLBI; y es que hay individuos que, con un PC inferior al de la AHA-NHLBI, pueden ya manifestar características del SM^{243,246,247,248}.

Las dos definiciones coinciden en los criterios de la TA, los TG y el cHDL; y, a efectos prácticos en nuestro estudio, también en el de la GPA, ya que todos los pacientes con tratamiento antidiabético estaban diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 (Véanse tablas 4.8 y 4.9)^{247,248}. Sin embargo, hay sociedades científicas que contemplan la utilización de fármacos en la prevención de esta patología²⁵⁰.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF)		
Variable	Hombres	Mujeres
Tensión arterial (mmHg)	≥ 130/85	
O tratamiento farmacológico para una hipertensión arterial ya diagnosticada (**)		
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dL)	≥ 100	
O diabetes mellitus tipo 2 ya diagnosticada		
Triglicéridos (mg/dL)	≥ 150	
O tratamiento farmacológico para la hipertrigliceridemia (***)		
Colesterol-HDL (mg/dL)	< 40	< 50
O tratamiento farmacológico para esta dislipemia (****)		
PERÍMETRO DE CINTURA (cm) (*)	≥ 94	≥ 80

Tabla 4.8. Criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico de la IDF

(son necesarios al menos tres; y que uno de ellos sea el del perímetro de cintura)²⁴⁷.

(*) Aparecen los valores que la IDF fija para pacientes de origen europeo.

(**) La IDF no lo especifica. Consideramos diuréticos, IECA, ARA-II, betabloqueantes, calcioantagonistas, alfabloqueantes e inhibidores selectivos de la renina^{234,251,252}.

(***) No se especifica. Incluimos ácido nicotínico, fibratos y ésteres etílicos de los ácidos omega-3^{252,253}.

(****) No se especifica. Consideramos ácido nicotínico, fibratos y estatinas^{253,254}.

b) Definición de la AHA-NHLBI

Para el diagnóstico de SM conforme a la AHA-NHLBI también hay que cumplir tres o más de los criterios, pero en este caso todos tienen la misma importancia²⁴⁸ (Tabla 4.9).

AMERICAN HEART ASSOCIATION- NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE (AHA-NHLBI)		
Variable	Hombres	Mujeres
Tensión arterial (mmHg)	$\geq 130/85$	
O tratamiento farmacológico para una hipertensión arterial ya diagnosticada (*)		
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dL)	≥ 100	
O tratamiento farmacológico para la hiperglucemia (**)		
Triglicéridos (mg/dL)	≥ 150	
O tratamiento farmacológico para la hipertrigliceridemia (***)		
Colesterol-HDL (mg/dL)	< 40	< 50
O tratamiento farmacológico para esta dislipemia (***)		
Perímetro de cintura (cm)	≥ 102	≥ 88

Tabla 4.9. Criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico de la AHA-NHLBI

(son necesarios al menos tres)²⁴⁸.

(*) La AHA-NHLBI no lo especifica. Consideramos diuréticos, IECA, ARA-II, betabloqueantes, calcioantagonistas, alfabloqueantes e inhibidores selectivos de la renina^{234,251,252}.

(**) **A efectos prácticos, en nuestro estudio, equivale al criterio de la IDF; puesto que todos los pacientes con tratamiento antidiabético (antidiabéticos orales, insulina) eran diabéticos tipo 2.**

(***) La AHA-NHLBI señala fibratos y ácido nicotínico. Consideramos, además, ésteres etílicos de los ácidos omega-3 en el caso de los triglicéridos^{252,253}; y estatinas en el del colesterol-HDL^{253,254}.

4.3.1.2.6. Riesgo cardiovascular

Para el estudio del riesgo cardiovascular (RCV) de nuestros pacientes, empleamos dos de las tres *funciones de riesgo cardiovascular* calibradas disponibles en nuestro país: Por un lado, la única validada, la REGICOR (*Registro Gironés del Corazón*, Marzo de 2003); y, por otro, la SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*, Junio de 2003; adaptada a países europeos de bajo riesgo).

La principal utilidad de estas funciones es determinar las prioridades de prevención cardiovascular y la intensidad de la intervención en la hipertensión arterial y la dislipemia (introduciendo o no farmacoterapia)^{255,256,257,258,259}.

En nuestro estudio, empleamos el programa informático *Macromedia Flash Player 6* para el cálculo automático de la predicción de riesgo [Proyecto de Caracterización e Implementación de las Recomendaciones de Riesgo Cardiovascular en España (CIRCE)].

a) Escala REGICOR

La función REGICOR (Anexo 4) es una adaptación para la población española de la tabla de riesgo de Framingham. Utiliza las siguientes variables: edad (35-74 años), sexo, tensión arterial sistólica y diastólica, tabaquismo (Sí/No) y colesterol total. Además, tiene en cuenta el diagnóstico de diabetes mellitus y el colesterol-HDL.

Mide el riesgo coronario total a 10 años, clasificándolo en 5 grupos:

- *Bajo* (<5%)
- *Ligero* (5-9%)
- *Moderado* (10-19%)

- *Alto* (20-39%)
- *Muy alto* (>39%).

b) Escala SCORE

La función SCORE (Anexo 5) emplea las siguientes variables para el cálculo del RCV: edad (40-65 años), sexo, tensión arterial sistólica, tabaquismo (Sí/No) y colesterol total. Mide el riesgo de mortalidad de etiología vascular a 10 años, incluyendo muertes coronarias y de origen cerebrovascular, clasificándolo en 4 grupos²⁴⁵:

- *Bajo* (<3%)
- *Moderado* (3-4%)
- *Alto* (5-7%)
- *Muy alto* (>7%).

El RCV real puede ser superior al calculado (*Modificadores del riesgo calculado*) cuando las personas se aproximan a la siguiente categoría de edad, en pacientes diabéticos, en personas con importantes antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, en individuos obesos y sedentarios, etc. Por tanto, es el juicio clínico del médico el que determina las decisiones terapéuticas en estos casos²⁴⁵.

Por otro lado, tienen un *riesgo cardiovascular muy alto clínicamente determinado* aquellos sujetos con un evento cardiovascular previo, las personas con trastornos genéticos específicos del metabolismo de los lípidos y los diabéticos con nefropatía u otras enfermedades renales²⁴⁵.

4.3.2. ESTUDIO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE EXPOSICIÓN AL HUMO DEL TABACO

Esta segunda parte, que como ya hemos señalado es la parte germinal y central de nuestra tesis, se basa en el análisis de tres pruebas diagnósticas en un contexto de valoración del consumo de tabaco: **Pulsicooximetría, Cooximetría en aire espirado y Análisis de cotinina en orina.**

El estudio de pruebas se enmarcó también dentro del Primer Programa de Deshabituación Tabáquica del CdS Plaza del Ejército de Valladolid. Fue realizado en una muestra más amplia de pacientes que el estudio de fumadores, incluyendo no solamente *fumadores* participantes en el Programa, sino también *no fumadores*, como explicaremos a continuación.

4.3.2.1. Población de estudio

La población accesible estuvo formada por todos los pacientes y trabajadores del CdS Plaza del Ejército de Valladolid.

La selección de la muestra se hizo mediante reclutamiento de casos consecutivos, conforme a los criterios de inclusión:

- 1) Pertener al CdS Plaza del Ejército de Valladolid, bien como paciente o como trabajador.
- 2) Tener una edad igual o superior a 18 años.

La procedencia de los pacientes de la muestra del estudio de pruebas, que fue diversa, está resumida a continuación y en la figura 4.2. En total, se reclutaron 171 pacientes, en los que se realizaron un total de 747 pruebas (Tabla 4.10):

- 1) Veinte individuos relacionados con el CdS Plaza del Ejército, bien como personal o como usuarios, todos ellos no fumadores voluntarios para realizar la pulsicooximetría y la cooximetría-AE (en aire espirado).
- 2) Cinco pacientes del CdS Plaza del Ejército que fueron derivados por el EAP al PDT, pero que acudieron ya en abstinencia (fase de acción). Se les realizaron las tres pruebas. Además, en el seguimiento de dos de estos pacientes en el Programa, también les fueron repetidas la pulsicooximetría y la cooximetría-AE.
- 3) De los 146 pacientes del estudio de fumadores, casi todos realizaron las tres pruebas al comenzar en el PDT; pero, además, una parte de ellos las repitieron durante su seguimiento en el Programa, bien como fumadores o ya en fase de acción/mantenimiento.

Prueba diagnóstica	En fumadores 	En no fumadores 	TOTAL DE PRUEBAS
Pulsicooximetría	179	106	285
Cooximetría en aire espirado	179	106	285
Análisis de cotinina en orina (*)	138	39	177
TOTAL DE PRUEBAS	496	251	747

Tabla 4.10. Estudio de pruebas diagnósticas de exposición al humo del tabaco.

(*) En todos los análisis de orina, estudiamos la cotinina sin y con ajuste por la creatinina urinaria.

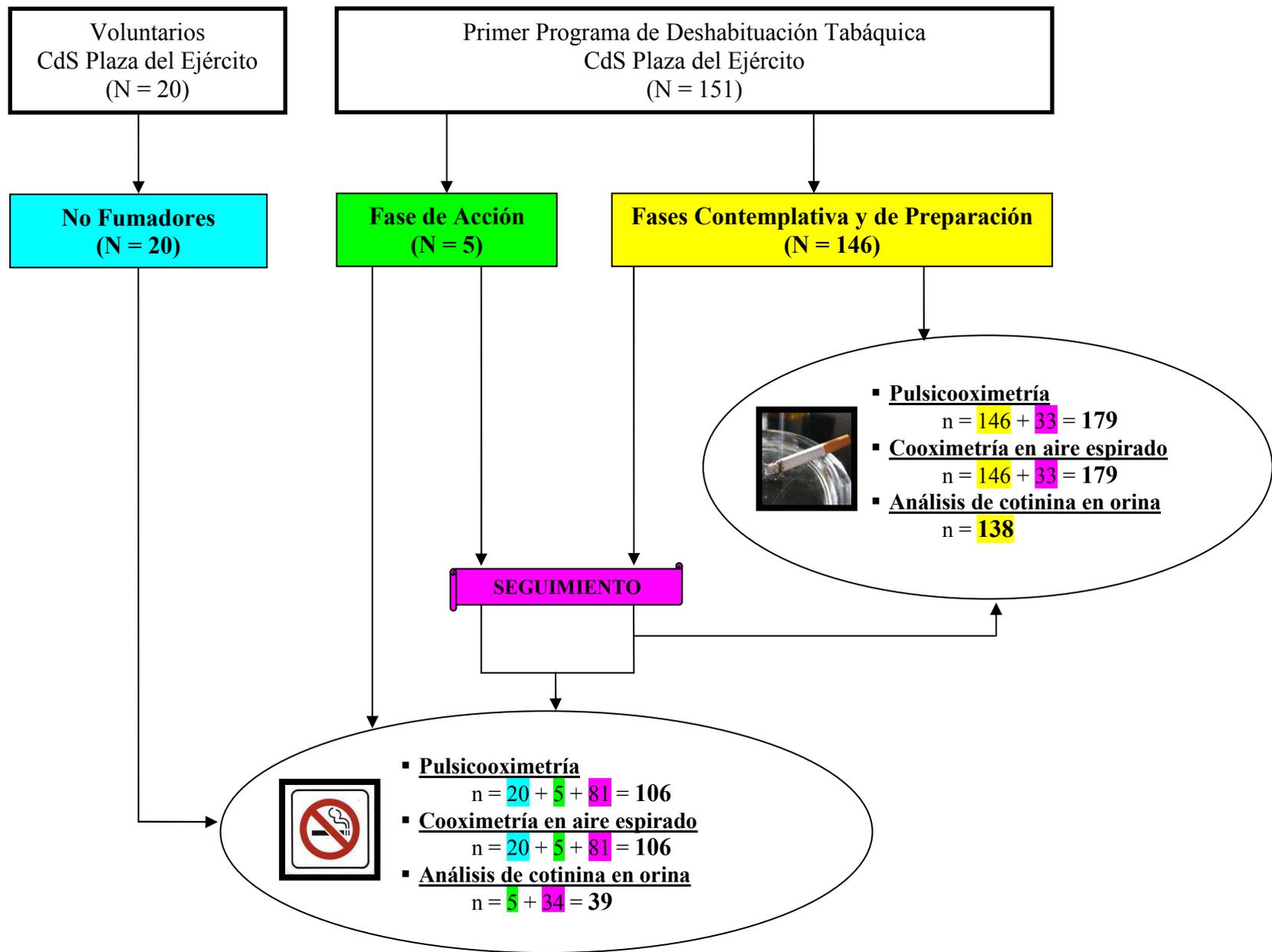


Figura 4.2.

Estudio de pruebas.

■ n: pruebas

■ N: pacientes

4.3.2.2. Variables estudiadas

Las variables analizadas están recogidas en la tabla 4.11. En la base de datos del estudio de pruebas no se registró ningún valor perdido en ninguna de las variables.

VARIABLE	UNIDAD/ VALORES	FORMA DE MEDICIÓN
PULSICOOXIMETRÍA		
Saturación de oxígeno	%	Pulsicooxímetro Rad-57® (Masimo Corporation)
Frecuencia cardíaca	lpm	
Índice de perfusión	---	
Carboxihemoglobina	%	
Metahemoglobina	%	
COOXIMETRÍA EN AIRE ESPIRADO		
Monóxido de carbono	ppm	Cooxímetro Micro CO® (Micro Medical Ltd.)
Carboxihemoglobina	%	
ANÁLISIS DE COTININA EN ORINA		
Cotina	ng/mL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autoanalizadores Olympus AU640® y AU5400® (Olympus Diagnostica) ▪ Calibradores y controles DRI® Cotina (Thermo Fisher Scientific) ▪ Prueba DRI® Creatinine-Detect® (Thermo Fisher Scientific)
Cotina ajustada por creatinuria	ng/mg Cr	

Tabla 4.11. Estudio de pruebas: Resumen de variables estudiadas.

4.3.2.2.1. Pulsicooximetría

a) Introducción

La pulsicooximetría (o cooximetría de pulso) representa, desde el año 2005, un método no invasivo, inmediato y continuo de medición del nivel de carboxihemoglobina en sangre.

El *pulsicooxímetro Rad-57*® (Masimo Corporation; figura 4.3) es el único aparato de estas características disponible actualmente en el mercado. Permite la medición aleatoria o monitorización continua de la saturación de oxígeno (SatO₂), frecuencia cardíaca (FC), índice de perfusión (IP), carboxihemoglobina (COHb) y metahemoglobina (MetHb)^{260,261}.

b) Funcionamiento

El pulsicooxímetro, dotado de la tecnología Rainbow® SET® (*Signal Extraction Technology*), trabaja con un tipo especial de sensor (Rainbow® DCI-dc3®), compuesto por diodos emisores de luz y un fotodetector.

Dicho sensor, colocado en un dedo de la mano no dominante del paciente y conectado por un cable al aparato, permite conocer de manera inmediata y no invasiva las propiedades de la sangre, mediante una ecuación de calibración de múltiples longitudes de onda. Así, distingue derivados de la hemoglobina, como la oxihemoglobina, la COHb y la MetHb^{260,261,262}.

Para su utilización, fueron tomadas en consideración las instrucciones recogidas en el *Manual del operador* del pulsicooxímetro²⁶².

c) Parámetros

PARÁMETRO	VALORES DE REFERENCIA	UNIDAD
Saturación de oxígeno	96-100	%
Frecuencia cardíaca	60-100	lpm
Índice de perfusión	<u>Perfusión periférica:</u> ▪ Fuerte: Índice > 5 ▪ Muy débil: Índice < 1	---
Carboxihemoglobina	≤ 3	%
Metahemoglobina	< 3	%

Tabla 4.12. Parámetros obtenidos mediante pulsicoximetría^{263,264,265,266}.



Figura 4.3. Pulsicoxímetro Rad-57® (Masimo Corporation) (tomada de: ref. 267).

4.3.2.2.2. Cooximetría en aire espirado

a) Introducción

El *cooxímetro Micro CO*® (Micro Medical Ltd.; fig. 4.4) utilizado es un equipo portátil que mide el nivel de monóxido de carbono (CO) en el aire espirado y que, además, calcula el porcentaje de COHb en sangre a través de fórmulas matemáticas^{268,269,270}.

Se basa en una célula electroquímica que funciona por la reacción del CO con un electrolito situado en uno de los electrodos (en el otro hay oxígeno procedente del aire ambiente). Esta reacción química genera una corriente eléctrica proporcional a la concentración de CO. La salida de la célula está conectada a un microprocesador, encargado de detectar los picos de CO en la espiración de gas alveolar²⁶⁸.

b) Funcionamiento

El paciente debe mantener la respiración durante 20 segundos, al cabo de los cuales realiza una espiración normal pero completa, a través de la boquilla adaptada al aparato.

Para su uso, fueron tomadas en consideración las instrucciones que se recogen en el *Manual de usuario* del cooxímetro para aire espirado²⁶⁸. El aparato fue calibrado en Septiembre de 2010, inmediatamente antes del comienzo de nuestro estudio.

c) Parámetros

El cooxímetro para aire espirado ofrece dos parámetros: CO en partes por millón (ppm) y COHb en tanto por ciento (valor de referencia: $\leq 3\%$)²⁶⁶.



Figura 4.4. Cooxímetro para aire espirado Micro CO® (Micro Medical Ltd.)

(tomada de: ref. 271).

El 94% de las cooximetrías en aire espirado (268/285) y el 100% de las pulsicooximetrías (285/285) fueron efectuadas por el mismo investigador. Primero se realizaba la cooximetría en aire espirado y en todos los casos, seguidamente, la pulsicooximetría. Las determinaciones se llevaron a cabo fundamentalmente en horario de tarde (16-21 horas), o bien a última hora de la mañana.

4.3.2.2.3. Análisis de cotinina en orina

a) Introducción y valores de referencia

La cotinina es un biomarcador de la exposición al tabaco resultante del metabolismo de la nicotina, presente en fluidos corporales como sangre, orina, saliva o semen (también en el pelo).

A través de los *calibradores y controles DRI® Cotinina* (Thermo Fisher Scientific), se llevó a cabo un análisis cualitativo y semicuantitativo de las muestras de orina (enzimoinmunoensayo quimioluminiscente), para la detección de cotinina²⁷². La concentración urinaria de cotinina se expresó en *nanogramos de cotinina por mililitro de orina* (ng/mL). El valor de referencia en esta prueba, para la discriminación entre fumadores y no fumadores, fue el indicado por el fabricante (≥ 500 ng/mL)²⁷².

Además, mediante la *prueba DRI® Creatinine-Detect®* (Thermo Fisher Scientific), que es un método colorimétrico basado en la reacción de Jaffé, se determinó la creatinina en orina con objeto de ajustar, para nuestro estudio, la cotinina en orina por dicha creatinina. Sirvió también para la detección de la adulteración de la orina mediante dilución o sustitución por otras soluciones diferentes²⁷³. El ajuste por creatininuria se efectuó en todos los análisis de cotinina. Los resultados se expresaron en *nanogramos de cotinina por miligramo de creatinina excretada* (ng/mg Cr). Se tomó como valor de referencia un punto de corte utilizado en la práctica clínica (> 500 ng/mg Cr)²⁷⁴.

b) Recogida de la orina

Los pacientes entregaban en el CdS una muestra de su primera orina de la mañana, recogida al día siguiente de la realización de la cooximetría en aire espirado y la pulsicooximetría (las cuales, como hemos comentado, se realizaban principalmente en horario de tarde). No obstante, conviene reseñar que no en todos los casos la realización de las cooximetrías se acompañó del análisis de cotinina (285 cooximetrías en aire espirado y 285 pulsicooximetrías vs. 177 análisis de cotininuria), debido fundamentalmente a que era una prueba más compleja metodológicamente y más costosa y, por ello, solamente se repitió a pacientes en abstinencia para confirmar la ‘depuración’ de la cotinina (se repetía a partir de 3 semanas en abstinencia continua, con el objetivo de que fuesen pacientes con una primera etapa de la deshabitación más o menos consolidada).

Las muestras eran remitidas a la Unidad de Toxicología Clínica del HURH de Valladolid, para su procesamiento. El 100% de las muestras de orina (177/177) fueron analizadas en el HURH por el mismo profesional.

4.4. RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Los datos eran recogidos en una historia individual de papel y volcados semanalmente en una base de datos creada en Microsoft Excel.

El tratamiento informático de los datos, adecuadamente codificados, fue realizado en un ordenador personal portátil HP Pavilion, con procesador Intel Pentium, sistema operativo Windows Vista y herramientas de Microsoft Office 2000.

La calidad de los datos se aseguró comprobando en al menos tres ocasiones todos los datos de la base, antes de su procesamiento definitivo, para detectar datos perdidos, errores u omisiones. No se registraron pérdidas en ninguna de las variables del estudio de fumadores ni del estudio de pruebas diagnósticas.

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue realizado con el programa *SPSS* para Windows®, versión 15.0. Para el estudio de las pruebas diagnósticas, se empleó además el paquete estadístico *MedCalc*, versión 8, y el programa para análisis epidemiológico de datos tabulados *EPIDAT*, versión 3.1.

Para todas las pruebas utilizadas, se consideró un nivel de significación $(p) \leq 0,05$.

4.5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Las variables cuantitativas fueron descritas como media \pm desviación estándar (DE) y su normalidad establecida con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La mediana y rango intercuartílico se utilizó, además, para la descripción de las variables cuantitativas discretas. Por su parte, las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

4.5.2. ANÁLISIS BIVARIANTE

Dependiendo de las condiciones (paramétricas o no paramétricas) de aplicación, se utilizaron las siguientes pruebas:

- Para estudiar la asociación entre variables cualitativas, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado con test exacto de Fisher o razón de verosimilitudes.
- Para estudiar las diferencias entre medias en dos grupos, se utilizó la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney, y en más de dos grupos el ANOVA o la H de Kruskal-Wallis.

4.5.3. ESTUDIO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Una buena prueba diagnóstica debe asegurar la calidad de las medidas que presenta, que está determinada por la validez y fiabilidad de las mismas:

- ❑ La *validez (o exactitud)* es el grado en que una prueba mide realmente el fenómeno objeto de estudio, es decir, que mide lo que se supone que debe medir. En este sentido, la prueba diagnóstica ideal sería aquella que solo ofreciese resultados negativos en pacientes sanos y positivos en enfermos^{275,276}.
- ❑ La *fiabilidad* refleja el grado en que se obtienen los mismos resultados cuando se repite la medición en condiciones similares, esto es, el grado de concordancia entre las distintas mediciones. El que una medida sea fiable, no significa necesariamente que sea válida²⁷⁶.

Por otro lado, cuando se estudia la relación entre dos variables cuantitativas, aparte de la concordancia, es posible determinar también si ambas están asociadas (correlación), o predecir el valor de una de ellas dado un valor concreto de la otra (regresión)^{277,278}.

4.5.3.1. Validez

Para evaluar la validez o exactitud de una medición (*prueba problema*) se comparan sus resultados con aquellos que se obtienen a través de una prueba considerada de referencia (*gold standard o patrón oro*), la cual ha demostrado previamente su capacidad diagnóstica en relación con el fenómeno en estudio²⁷⁶.

La *tabla de contingencia de 2 x 2 (o matriz de decisiones)* es la forma de representar la relación entre el *gold standard* y la prueba problema²⁷⁹ (Tabla 4.13):

- Recoge el resultado obtenido con la prueba de referencia (positivo o negativo), o bien el estado o condición real del paciente (enfermo o sano, fumador o no).

- Y lo confronta con el resultado de la prueba diagnóstica que estamos evaluando (positivo o negativo).

Patrón oro / Prueba problema	POSITIVO (Enfermo, Fumador)	NEGATIVO (Sano, No fumador)	
POSITIVA	Verdaderos Positivos [a]	Falsos Positivos [b]	Total de positivos [a + b]
NEGATIVA	Falsos Negativos [c]	Verdaderos Negativos [d]	Total de negativos [c + d]
	Total de enfermos [a + c]	Total de sanos [b + d]	TOTAL DE SUJETOS [a + b + c + d]

Tabla 4.13. Tabla de contingencia de 2 x 2 (matriz de decisiones).

4.5.3.1.1. Curva ROC

Como paso previo a la estimación de la validez, es necesario determinar el criterio de positividad o negatividad de la prueba que evaluamos mediante la selección de un *punto de corte (cut-off)*, denominado también *nivel de decisión*, *valor de corte* o *umbral de decisión*. Éste se define como el valor límite que permite resumir los resultados de una escala continua en dos categorías (positiva y negativa), según sean superiores o inferiores, respectivamente, a dicho valor^{280,281}. En este caso, dichos resultados serían los valores obtenidos con la prueba problema, que se puede clasificar así en positiva o negativa.

Por tanto, a cada punto de corte le corresponde una *sensibilidad (S)* y *especificidad (E)* determinadas, siendo ‘S’ la probabilidad de obtener un resultado positivo en la prueba problema cuando el patrón oro es positivo (o el individuo tiene la enfermedad, o es fumador); y ‘E’ la probabilidad de tener un resultado negativo en la prueba en estudio cuando el patrón oro es negativo (o el sujeto está sano, o no es fumador)²⁸¹.

Todos estos conceptos representan la base de un método de evaluación de la validez que recibe el nombre de análisis de la curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*, Características Operativas del Receptor). La curva ROC se obtiene representando, para cada posible selección de punto de corte, la sensibilidad en el eje de ordenadas y ‘1 – especificidad’ en el de abscisas (Figura 4.5; curva ROC en color morado). La curva simboliza así todos los pares S/E obtenidos de la variación continua de los cut-offs en todo el rango de valores que resultan con la prueba que está siendo evaluada^{280,281,282}.

La prueba ideal tendría una curva ROC que pasaría por el vértice superior izquierdo, donde S y E alcanzan su valor máximo, que es 1. Por tanto, cuanto más cerca esté la curva ROC de una prueba diagnóstica a la esquina superior izquierda, mayor es la validez de dicha prueba. Por el contrario, una prueba sin ningún valor da lugar a una diagonal de 45°, desde el vértice inferior izquierdo hasta el superior derecho (en color gris en la figura 4.5)^{280,281,282}.

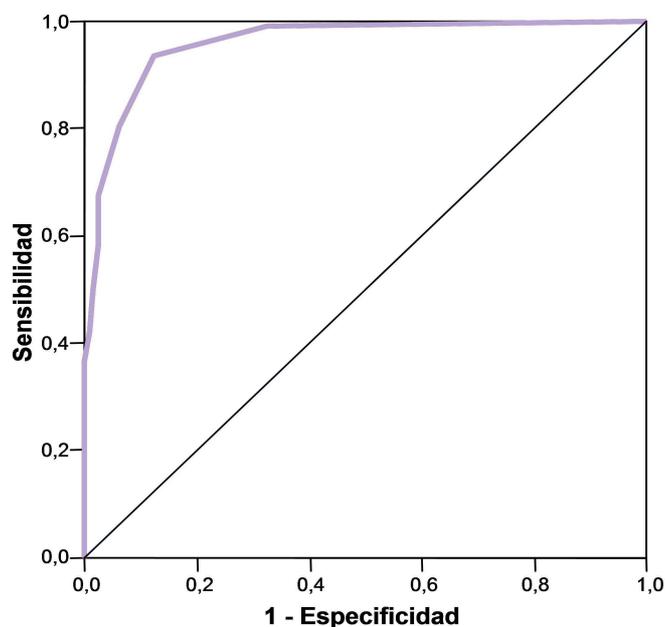


Figura 4.5. Curva ROC.

Además, la curva ROC evidencia la relación de *interdependencia negativa* entre la sensibilidad y la especificidad, de modo que si aumenta una, disminuye la otra; y viceversa. De esta forma, se puede modificar el cut-off para conseguir un test más sensible o, por el contrario, más específico:

- Interesa sacrificar especificidad, a costa de una mejor sensibilidad, en enfermedades severas o que tengan tratamiento, o bien cuando un falso positivo (FP) no produzca secuelas psicológicas o de otro tipo en el sujeto estudiado.
- Mientras que se debe buscar un test lo más específico posible, a expensas de perder sensibilidad, cuando la enfermedad sea de difícil o imposible curación, o si un FP pudiese tener consecuencias serias para el paciente²⁸¹.

4.5.3.1.2. Medidas de validez

En el estudio de la validez de una prueba diagnóstica, las preguntas más importantes que se nos plantean (adaptadas al campo del tabaquismo) son las siguientes:

- Si el paciente es fumador, ¿qué probabilidad existe de que el resultado de la prueba sea positivo?. Y si no fuma, ¿cuál es la probabilidad de que la prueba sea negativa?.
- ¿Qué probabilidad hay de que, ante un resultado positivo (o negativo), el paciente sea realmente fumador (o no fumador)?; o ¿cuántas veces es más probable que la prueba sea positiva (o bien negativa) en los fumadores que en los no fumadores?.

Las dos primeras cuestiones hacen referencia a la **validez interna** de la prueba, mientras que las otras se refieren a su **validez externa**, llamada también *seguridad*. Hay medidas que ayudan a determinar estos dos aspectos; así como medidas de **validez global**, que

sirven para realizar una estimación general de la exactitud de la prueba y son muy útiles a la hora de comparar la validez entre dos o más pruebas.

En la descripción de estas medidas, hemos preferido recurrir a los términos *Fumador/No fumador*, en lugar de *Enfermo/Sano*, para referirnos a la condición real del paciente, por ser el tabaquismo el núcleo de nuestra tesis.

a) Medidas de validez interna

a.1) Sensibilidad

La *sensibilidad* (S) representa la capacidad de la prueba para detectar a los fumadores. Es la probabilidad de que un fumador tenga una prueba positiva. A partir de la tabla de contingencia de 2 x 2 (**Véase tabla 4.13**) se puede definir de la siguiente forma:

$$S = \text{Fumadores con prueba (+)} / \text{Total de fumadores} = VP / (VP + FN)$$

Por ello, también se la conoce como *tasa de verdaderos positivos* (TVP).

a.2) Especificidad

La *especificidad* (E), por el contrario, es la capacidad de la prueba para detectar a los no fumadores. Se define como la probabilidad de que una persona que no fuma, obtenga un resultado negativo en la prueba. Atendiendo a la matriz de decisiones:

$$E = \text{No fumadores con prueba (-)} / \text{Total de no fumadores} = VN / (VN + FP)$$

También se la denomina *tasa de verdaderos negativos* (TVN).

a.3) Tasa de falsos positivos

La *tasa de falsos positivos* (TFP) es la probabilidad de que un no fumador sea clasificado como fumador. Equivale a restar la especificidad a 1: $\text{TFP} = 1 - \text{E}$.

En este sentido, la TFP de una prueba disminuye cuando aumenta su especificidad. La TFP es lo que está representado en el eje de abscisas en el análisis ROC.

Mediante la tabla de contingencia:

$$\text{TFP} = \text{No fumadores con prueba (+)} / \text{Total de no fumadores} = \text{FP} / (\text{VN} + \text{FP}).$$

a.4) Tasa de falsos negativos

La *tasa de falsos negativos* (TFN) es la probabilidad de que a un sujeto que fuma se le clasifique como no fumador. Es igual a restar la sensibilidad a 1: $\text{TFN} = 1 - \text{S}$.

Así, cuando aumenta la sensibilidad de una prueba, disminuye su TFN.

Mediante la tabla de 2 x 2 puede ser definida como sigue:

$$\text{TFN} = \text{Fumadores con prueba (-)} / \text{Total de fumadores} = \text{FN} / (\text{VP} + \text{FN}).$$

► Estas cuatro medidas (S, E, TFP y TFN) son características operativas intrínsecas de las pruebas diagnósticas, que se calculan de forma “vertical” en la tabla de contingencia y, así, tienen la ventaja de no verse afectadas por cambios en la *prevalencia* (proporción de sujetos de una población que fuman en un momento determinado). Por tanto, los resultados sobre la validez de una prueba que aportan estas medidas, obtenidos en un estudio concreto, pueden ser extrapolados a poblaciones que no tengan la misma proporción de fumadores. Sin embargo, su inconveniente es que un resultado concreto de la prueba, en alguna de estas medidas, no ayuda al profesional a la hora de tomar una decisión clínica^{275,279,280,281,283,284,285,286}.

b) Medidas de validez externa

b.1) Valores predictivos

A diferencia de las anteriores, los *valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN)*, son medidas *clínicamente útiles*. Así, permiten al profesional que ha realizado una prueba diagnóstica tener de entrada información sobre la verdadera condición del paciente, es decir, sobre si es fumador o no.

En este sentido, el VPP es la probabilidad de que un sujeto con una prueba positiva sea realmente un fumador. Mientras que el VPN es la probabilidad de que un individuo con una prueba de resultado negativo efectivamente no sea un fumador.

Se puede definir el VPP, mediante la tabla de contingencia (**Véase tabla 4.13**), como la proporción de verdaderos positivos entre todos aquellos que han obtenido un resultado positivo en la prueba. Por otro lado, el VPN sería la proporción de verdaderos negativos entre los que han tenido una prueba negativa:

$$\text{VPP} = \text{Fumadores con prueba (+)} / \text{Total de positivos} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FP})$$

$$\text{VPN} = \text{No fumadores con prueba (-)} / \text{Total de negativos} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FN})$$

No obstante, los valores predictivos tienen una desventaja: varían cuando cambia la prevalencia (se calculan en “horizontal” en la matriz de decisiones) y, por tanto, no sirven para comparar dos pruebas diagnósticas realizadas en poblaciones con distinta proporción de fumadores. Sin embargo, la prevalencia no afecta de la misma manera a ambos valores predictivos:

- Si la prevalencia aumenta, aumentará el VPP, mientras que disminuirá el VPN.
- Si baja la prevalencia, también bajará el VPP, pero el VPN aumentará.

b.2) Razones de verosimilitud

El inconveniente de los valores predictivos de ser dependientes de la prevalencia no tienen dos medidas denominadas *razones de verosimilitud*, *cocientes de probabilidad*, o *razones de probabilidad (likelihood ratios)*. Éstas no solo tienen la ventaja de no modificarse con cambios en la prevalencia, sino que además son clínicamente útiles.

Las razones de verosimilitud expresan cuántas veces es más probable un determinado resultado de la prueba (positivo o negativo) en los fumadores que en los no fumadores:

- Por un lado, la *razón de verosimilitud positiva (RV+)* compara la probabilidad de que un fumador tenga una prueba positiva, frente a la probabilidad de que el resultado positivo lo obtenga un no fumador:

$$\begin{aligned} RV+ &= (VP / \text{Total de fumadores}) / (FP / \text{Total de no fumadores}) = \\ & [VP / (VP + FN)] / [FP / (VN + FP)] = \\ & S / (1 - E) = S / TFP = TVP / TFP \end{aligned}$$

- Por otro lado, la *razón de verosimilitud negativa (RV-)* compara la probabilidad de que un fumador obtenga un resultado negativo en la prueba, frente a la probabilidad de que sea el no fumador quien tenga una prueba negativa:

$$\begin{aligned} RV- &= (FN / \text{Total de fumadores}) / (VN / \text{Total de no fumadores}) = \\ & [FN / (VP + FN)] / [VN / (VN + FP)] = \\ & (1 - S) / E = TFN / E = TFN / TVN \end{aligned}$$

En este sentido, una buena prueba diagnóstica es aquella que tiene una RV+ alta (superior a 10) y una RV- baja (inferior a 0,1). Una prueba no tiene ningún valor cuando su RV+ oscila entre 1 y 2, y su RV- es de 0,5-1^{275,279,281,284,286}.

c) Medidas de validez global

c.1) Eficiencia

La *eficiencia* se puede definir, mediante la tabla de contingencia (**Véase tabla 4.13**), como la proporción de resultados correctos (positivos en fumadores y negativos en no fumadores), entre el total de resultados:

$$\text{Eficiencia} = (\text{VP} + \text{VN}) / (\text{VP} + \text{VN} + \text{FP} + \text{FN})$$

Dicho de otro modo, se trata de la proporción de individuos clasificados correctamente, entre el total de individuos.

La eficiencia, que es conocida también como *valor global* o *índice de validez*, tiene la desventaja de que depende de la prevalencia²⁸⁶.

c.2) Índice de Youden

El *índice de Youden* (IJ) es una medida de validez global, planteada por W. J. Youden en el año 1950, que se calcula restando 1 a la suma de la sensibilidad y la especificidad de una prueba, y expresa la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y la de falsos positivos:

$$\text{IJ} = \text{S} + \text{E} - 1 = \text{S} - (1 - \text{E}) = \text{S} - \text{TFP} = \text{TVP} - \text{TFP}$$

Así, cuando la S y la E son iguales a 1, es decir, cuando se trata de la prueba diagnóstica ideal, el IJ tiene también un valor de 1. Por tanto, una prueba problema es más válida cuanto más cerca del 1 esté su IJ y, por el contrario, una prueba inexacta es aquella con un IJ igual a cero.

A diferencia de la eficiencia, el IJ no depende de la prevalencia^{286,287}.

c.3) Odds ratio diagnóstica

La *odds ratio diagnóstica* (ORD) representa la aplicación de la *odds ratio* al proceso diagnóstico. La odds ratio es una medida muy utilizada en Epidemiología, que expresa la fuerza de la asociación entre el factor de riesgo y la enfermedad. En este sentido, la ORD indica la fuerza de la asociación entre una prueba positiva y la condición de fumador.

Se define como el cociente entre la odds de positividad en fumadores y la odds de positividad en no fumadores. La *odds de positividad* es la razón entre la probabilidad de un resultado positivo y la probabilidad de uno negativo. Así, la ORD se calcula de la siguiente forma, a partir de la tabla de contingencia:

$$\text{ORD} = [S / (1 - S)] / [(1 - E) / E] = [VP / FN] / [FP / VN]$$

Puede ocurrir que la tabla contenga ceros, que imposibiliten el cómputo de la ORD. En ese caso, se puede calcular una aproximación de la ORD, añadiendo 0,5 a todos los valores de la tabla.

La ORD oscila entre cero e infinito. Cuanto mayor sea, más válida será la prueba que estemos evaluando.

Al igual que el índice de Youden, es independiente de la prevalencia^{286,288}.

c.4) Área bajo la curva ROC

Como ya hemos comentado, cuanto más se aproxima la curva ROC al vértice superior izquierdo más válida es la prueba. Asimismo, si se representan en un mismo gráfico las curvas ROC correspondientes a dos o más pruebas, aquella que se sitúe más cerca de la esquina superior izquierda será la que tenga mayor validez. Así, podemos realizar una validación cualitativa de las pruebas, observando sus curvas.

Esto explica que el *área bajo la curva ROC* (ABC) sirva como medida de la validez global de una prueba. El ABC oscila entre 0 y 1 (validación cuantitativa), de forma que un valor de 1 significa validez máxima, y un ABC de 0,5 refleja validez mínima. Por tanto, cuanto más se aproxime a 1 el ABC de una prueba, más válida es ésta. Un valor inferior a 0,5 implica que habría que invertir el criterio de positividad de la prueba.

Las curvas ROC, y por ende también sus ABC, tienen la ventaja de ser independientes de la prevalencia^{280,281,286}.

Por último, es importante destacar que hace poco más de diez años (1999), un grupo de trabajo de la Colaboración Cochrane tuvo la iniciativa de desarrollar unos ‘Estándares para el Informe de Estudios de Precisión Diagnóstica’ (*Standards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies*, STARD). Su objetivo fue enumerar una serie de puntos a seguir en cualquier estudio de precisión de pruebas diagnósticas, que sirviesen para mejorar la calidad de los trabajos en este campo. Sus esfuerzos culminaron con la publicación, en el año 2003, de la **Declaración STARD**, que recogía una lista con un total de 25 ítems, disponible en Internet (Fecha de la última revisión: 22/04/2008): <http://www.stard-statement.org/> [Último acceso el 25 de Abril de 2012]. Consta de descriptores como los siguientes: identificar el artículo, especificar los objetivos, describir la población estudiada, etc.^{289,290}; los cuales han sido tomados en consideración en nuestro estudio.

4.5.3.2. Correlación y regresión

En la evaluación de pruebas diagnósticas también es interesante conocer si los valores de dos mediciones diferentes están relacionados. El método que permite determinar la asociación lineal entre dos variables cuantitativas se conoce como *correlación*. En caso de que ésta sea estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) y elevada ($\geq 0,80$ en nuestro estudio; tabla 4.14), podemos estudiar si el valor de una de las variables se puede emplear para predecir el valor de la otra, a través de una técnica denominada *regresión lineal simple*.

4.5.3.2.1. Correlación

El estudio de la correlación entre variables tiene su origen a finales del siglo XIX, siendo Pearson quien posteriormente describió las fórmulas para el cálculo paramétrico del coeficiente de correlación lineal.

El *coeficiente de correlación lineal de Pearson* (r) permite cuantificar la fuerza de la relación lineal entre dos variables cuantitativas, es decir, el grado de ajuste de los pares de valores a una línea recta. En este sentido, también se puede realizar un análisis cualitativo de la correlación, a través de un *diagrama de dispersión* (Figura 4.6).

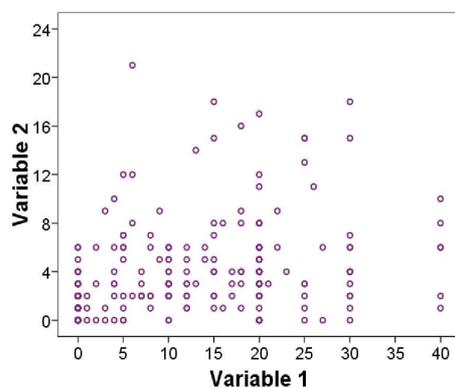


Figura 4.6. Diagrama de dispersión (o nube de puntos).

El valor del coeficiente de correlación lineal varía entre -1 y $+1$:

- Si es igual a 1, significa que existe una relación lineal perfecta. Un valor de 0 refleja la ausencia de asociación lineal.
- El signo positivo indica que cuando una variable aumenta (o disminuye), también aumenta (o disminuye, respectivamente) la otra. Mientras que el signo negativo significa que cuando una aumenta, la otra disminuye; o viceversa. La fuerza de la asociación lineal no depende del signo, sino del valor absoluto, siendo mejor cuanto más se aproxime a 1 (Tabla 4.14).

Es importante reseñar algunas características de este coeficiente:

- Únicamente mide el grado de asociación lineal entre dos variables cuantitativas, pero nunca la concordancia entre dos técnicas de medida. Por tanto, no se debe usar para analizar la fiabilidad de pruebas diagnósticas, ni tampoco confundirlo con el *coeficiente de correlación intraclase* (Véase apartado 4.5.3.3).
- Un coeficiente de valor bajo no quiere decir que necesariamente no exista correlación, puesto que las variables pueden tener una relación no lineal (curvilínea, exponencial, etc.).
- Una correlación alta y estadísticamente significativa no implica causalidad.

Por último, cuando la distribución de las variables en la población no cumple la condición de normalidad (o también cuando se trabaja con variables ordinales) se suele calcular, de forma no paramétrica, el *coeficiente de correlación de Spearman* (Rho), el cual se interpreta de la misma manera que el de Pearson^{277,291,292} (Tabla 4.14).

Correlación	r / Rho
Perfecta	1
Excelente	0,90 - 0,99
Buena	0,80 - 0,89
Regular	0,50 - 0,79
Mala	< 0,50

Tabla 4.14. Fuerza de la correlación en función de los valores de los coeficientes de correlación de Pearson (r) y Spearman (Rho)²⁹³.

4.5.3.2.2. Regresión

Cuando existe una correlación significativa y elevada entre dos variables cuantitativas, podemos profundizar en esa relación, llevando a cabo un *análisis de la regresión lineal simple*, que nos permite conocer si una de las variables sirve para explicar la otra.

La variable dependiente o respuesta se llama ‘Y’, mientras que la independiente, predictora o explicativa se llama ‘X’. Hablamos de regresión simple, porque solo se trabaja con una variable independiente.

La regresión lineal simple proporciona unos coeficientes que sirven para ajustar una línea recta a los pares de valores correspondientes a cada sujeto estudiado. Los *coeficientes de regresión* son:

- La ordenada en el origen (**a**), que es el valor de Y cuando X vale cero.
- La pendiente de la recta (**b**), que representa la cantidad que cambia Y por una unidad de cambio de X.

De esta forma, la ecuación general de la recta de regresión es la siguiente: $\boxed{Y = a + bX}$.

Si la recta de regresión es útil desde el punto de vista técnico, entonces se contrasta la hipótesis de que no hay relación lineal ($H_0: b = 0$). Si ésta se rechaza, significa que la

nube de puntos tiene algún componente lineal ($H_1: b \neq 0$), es decir, que se puede explicar una parte de los valores de la Y, a partir de los valores de la X^{277,292,294}.

Por último, el *coeficiente de determinación ajustado* (R^2a ; en %), calculado a partir del coeficiente de Pearson/Spearman y corregido por el número de observaciones y de variables independientes, mide el porcentaje de variación de la variable Y explicado por la variable X introducida o por la recta de regresión²⁹⁵.

4.5.3.3. Fiabilidad

Ya hemos visto que la fiabilidad refleja el grado de analogía entre el resultado que se obtiene en una medición y aquel que se obtiene al repetirla en condiciones similares. Se puede repetir con el mismo instrumento, y entonces lo que se valora es la *repetibilidad*; o bien con un aparato distinto, para de esa forma evaluar la *concordancia*. La concordancia depende no solo de la variabilidad de los aparatos, sino también de la del investigador, o de factores intraindividuales²⁷⁶.

Son varios los métodos que existen para analizar la concordancia, que dependen del tipo de variables con las que se trabaje. Cuando se trata de variables numéricas, lo más frecuente es emplear el *coeficiente de correlación intraclase* (CCI), que clasifica la fuerza de la concordancia en 5 categorías^{276,296} (Tabla 4.15).

Concordancia	Coefficiente de correlación intraclase
Muy buena	> 0,90
Buena	0,71 - 0,90
Moderada	0,51 - 0,70
Mediocre	0,31 - 0,50
Mala	< 0,31

Tabla 4.15. Fuerza de la concordancia en función de los valores del CCI²⁷⁶.

Por otro lado, D. G. Altman y J. M. Bland (1983) idearon un método gráfico, conocido como *plot de Bland-Altman*, que supone un complemento al CCI en el análisis de la concordancia entre dos pruebas diagnósticas. Consiste en representar gráficamente las diferencias entre dos mediciones, frente a su media (Figura 4.7).

Así, por simple observación, permite hacer un análisis cualitativo de, entre otras cosas, cuál es la prueba que genera mayor discordancia. Además, proporciona unos *límites de concordancia* (iguales a la media de las diferencias $\pm 1,96$ desviaciones estándar), que deben ser comparados con unos límites propios, preestablecidos por cada investigador, para así poder concluir si las dos pruebas son o no intercambiables^{276,297,298,299}. En nuestro caso, atendiendo al valor de referencia de la COHb, fijamos la diferencia de $\pm 4\%$ como clínicamente relevante²⁶⁶.

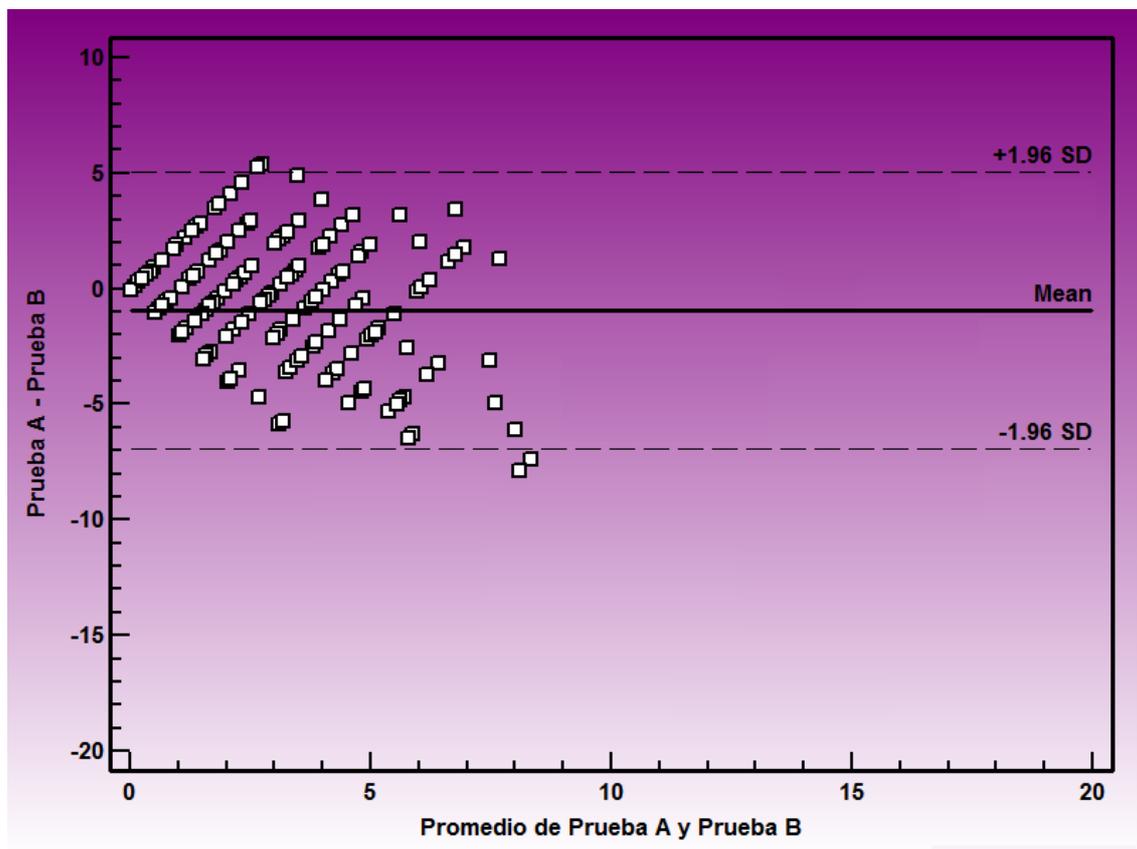


Figura 4.7. *Plot de Bland-Altman.*

4.6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica se realizó a través de la página de Internet PubMed, empleando términos libres y vocabulario controlado: *smoking, dependence, dishabituation, biomarkers, carbon monoxide, carboxyhemoglobin, cotinine, co-oximeter, pulse co-oximeter, metabolic syndrome, cardiovascular risk, accuracy, etc.*

Los términos de búsqueda se relacionaron mediante operadores lógicos e implementaron mediante truncadores, limitándose a los años 1973-2012 (excepto artículos de naturaleza histórica), tres idiomas (castellano, inglés y francés), investigación en humanos y artículos con abstract.

Se seleccionaron los artículos más relevantes según criterio personal, con ayuda de la Declaración CONSORT 2010³⁰⁰. Asimismo, se usaron revistas, libros de texto, monografías y manuales actualizados de especial importancia para nuestro estudio.

4.7. ASPECTOS ÉTICOS

Nuestro estudio se desarrolló siguiendo las normas éticas recogidas en los reglamentos internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos y de la investigación biomédica en sujetos humanos (Declaración de Helsinki de 1964, última enmienda en el año 2008)³⁰¹.

Los participantes fueron informados de los fines pretendidos y de la voluntariedad de su participación, respetando su derecho a la intimidad.

Durante la entrevista, llevada a cabo por el Equipo Investigador, se recabó el consentimiento por escrito de los sujetos estudiados, y los investigadores se comprometieron a guardar la confidencialidad de los datos personales en todo momento y a comunicar a los pacientes participantes todos los datos que pudieran tener interés para su salud.

El estudio, que no ha sido financiado por ninguna empresa privada, se desarrolló en el CdS Plaza del Ejército de Valladolid, en colaboración con las Unidades de Toxicología Clínica y de Apoyo a la Investigación del HURH de Valladolid. Se contó con la aprobación del Comité de Investigación del Hospital.

5. RESULTADOS

5.1. ESTUDIO DE FUMADORES

5.1.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

5.1.1.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

5.1.1.1.1. Edad

La muestra estuvo formada por 146 pacientes con una edad media de $49,2 \pm 11,5$ años (rango de 23 a 78 años). Esta variable siguió una distribución normal (Figura 5.1).

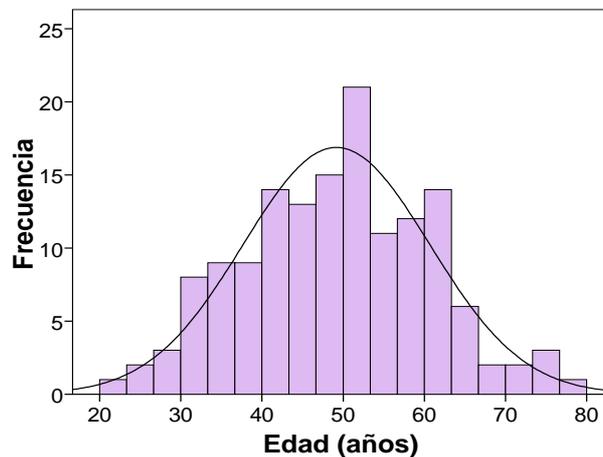


Figura 5.1. Edad (años): Histograma de frecuencias.

5.1.1.1.2. Sexo

Fueron estudiadas 90 mujeres (61,6% de la muestra) y 56 hombres (38,4%).

5.1.1.2. VARIABLES CLÍNICAS

5.1.1.2.1. Variables referentes al hábito tabáquico

a) Edad de inicio en el consumo de tabaco

La mediana de la edad a la que nuestros pacientes probaron su primer cigarrillo fue 16,0 años (rango intercuartílico, 14,0-18,0). Esta variable siguió una distribución no normal (Figura 5.2).

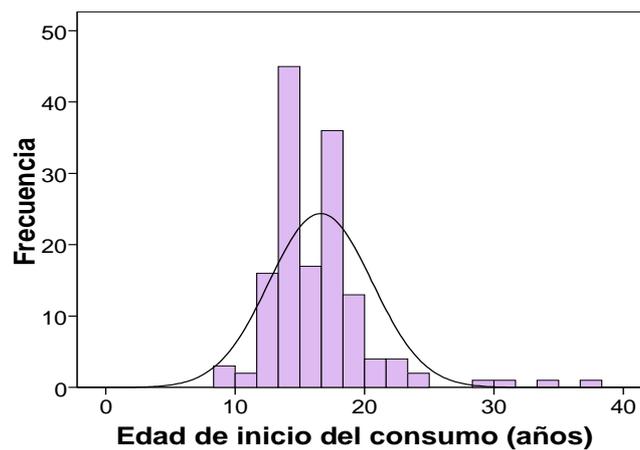


Figura 5.2. Edad de inicio del consumo (años): Histograma de frecuencias.

b) Número de años fumando

La media de años que nuestros pacientes llevaban fumando hasta acudir al Programa era $32,6 \pm 11,4$. Esta variable siguió una distribución normal (Figura 5.3).

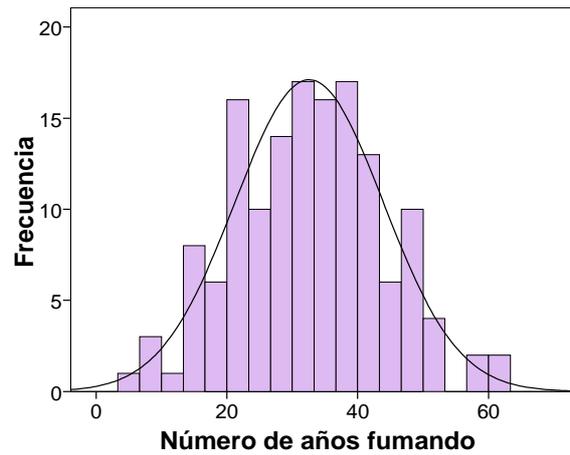


Figura 5.3. Número de años fumando: Histograma de frecuencias.

c) Número de cigarrillos fumados diariamente

Los pacientes presentaban una mediana de cigarrillos fumados al día de 20,0 (rango intercuartílico, 10,0-20,0 cigarrillos), con una distribución no normal (Figura 5.4).

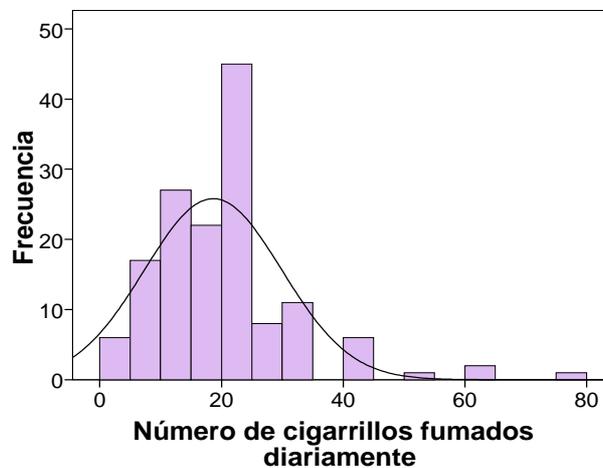


Figura 5.4. Cigarrillos fumados al día: Histograma de frecuencias.

El 26,0% (38 pacientes) fumaba menos de 11 cigarrillos, el 52,1% (76 pacientes) fumaba de 11 a 20 cigarrillos, y el 21,9% (32 pacientes) fumaba más de 20 cigarrillos.

d) Índice paquetes-año

La variable índice paquetes-año de nuestros pacientes presentaba una media de $30,5 \pm 21,5$ y seguía una distribución normal (Figura 5.5).

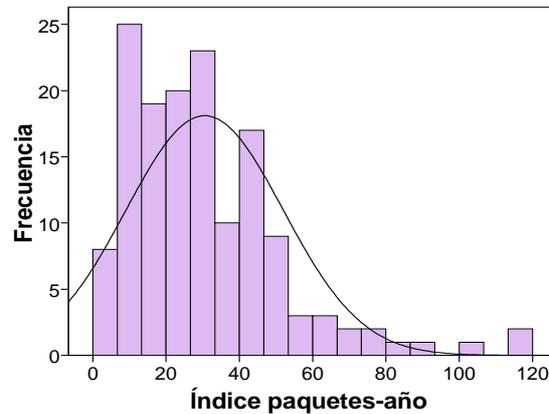


Figura 5.5. Índice paquetes-año: Histograma de frecuencias.

e) Dependencia física: Test de Fagerström

La mediana de la puntuación total de nuestros pacientes en el test de dependencia física de Fagerström fue 5,5 puntos (rango intercuartílico, 4,0-7,0), siendo la distribución no normal (Figura 5.6).

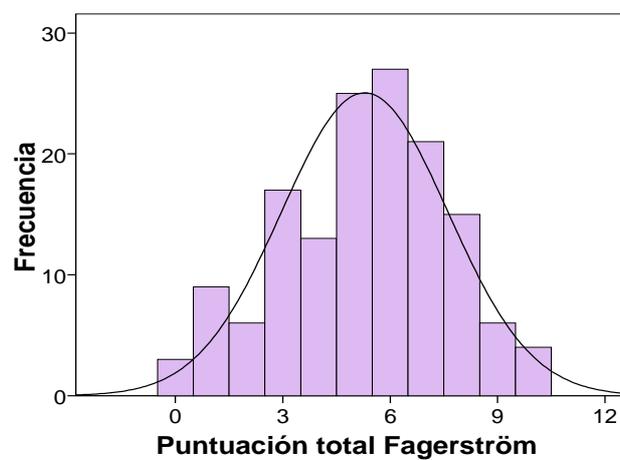


Figura 5.6. Puntuación total en el Test de Fagerström: Histograma de frecuencias.

Si desglosamos las puntuaciones en cada una de las seis preguntas del test de Fagerström (Anexo 1), 102 pacientes (69,9%) obtuvieron una puntuación de 1 en la **primera pregunta** y 44 (30,1%) no obtuvieron ningún punto (Figura 5.7).

Respecto a la **segunda pregunta**, 93 pacientes obtuvieron un punto (63,7%) y 53 obtuvieron 0 puntos (36,3%) (Figura 5.7).

En la **tercera pregunta**, 22 pacientes obtuvieron un punto (15,1%) y 124 pacientes lograron una puntuación de 0 (84,9%) (Figura 5.7).

En relación a la **cuarta pregunta**, 10 pacientes (6,8%) obtuvieron la puntuación máxima (3 puntos), 22 lograron 2 puntos (15,1%), 76 pacientes obtuvieron un punto (52,1%) y 38 personas no consiguieron ningún punto (26,0%) (Figura 5.7).

En la **quinta pregunta**, 43 personas (29,4%) sacaron 3 puntos en el test, es decir, la puntuación más alta. El 48,6% (71 pacientes) obtuvo 2 puntos, 9 pacientes (6,2%) consiguieron un punto y 23 pacientes no lograron ningún punto (15,8%) (Figura 5.7).

En la **sexta** y última **pregunta**, 125 pacientes lograron un punto (85,6%) y el 14,4% (21 pacientes) no obtuvieron punto alguno (Figura 5.7).

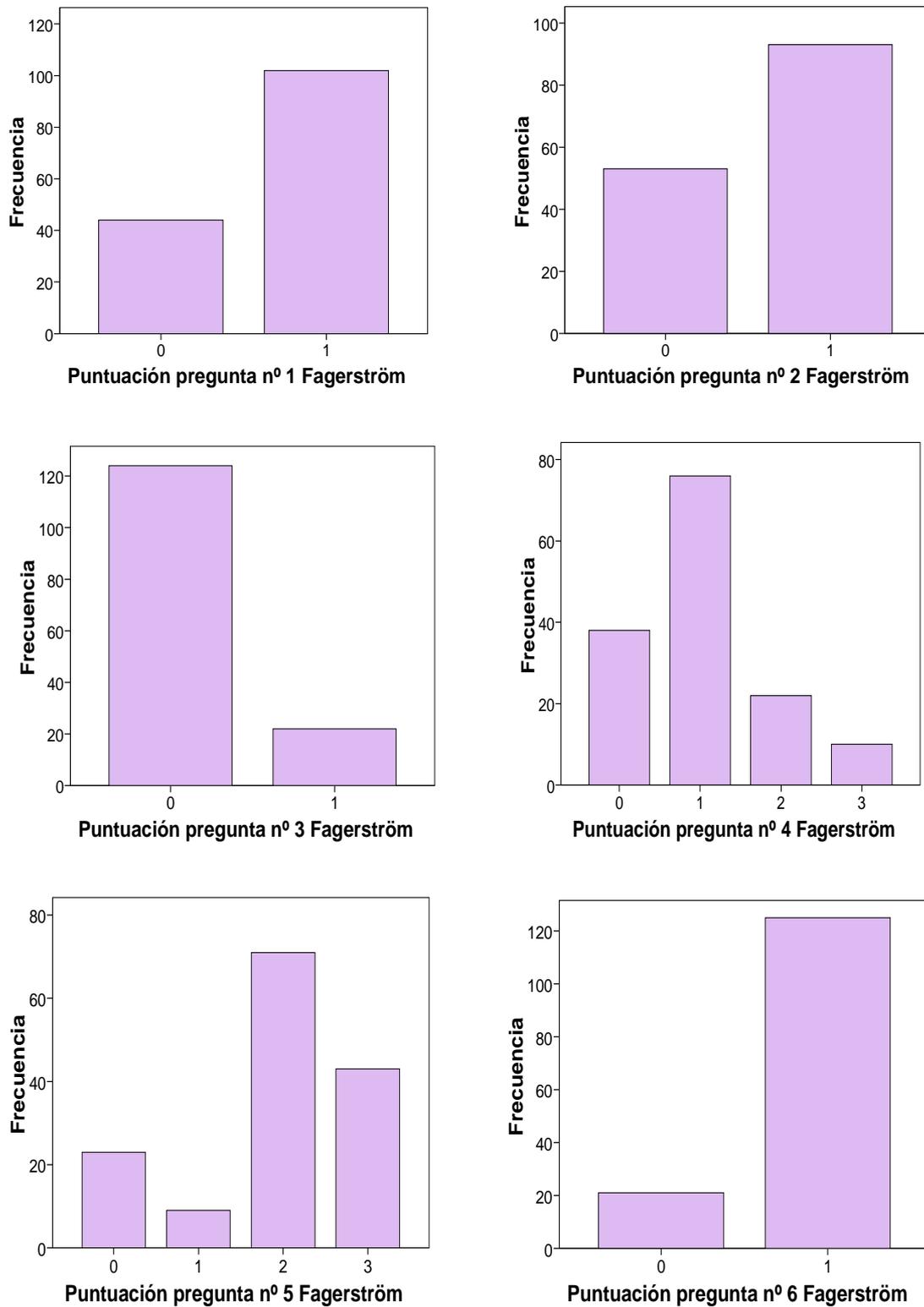


Figura 5.7. Puntuación en cada una de las seis preguntas del Test de Fagerström:
Diagramas de barras de frecuencias.

Sumando la puntuación de cada una de las preguntas del test de Fagerström, en 12 pacientes (8,2%) la dependencia física al tabaco fue muy baja, en 23 casos fue baja (15,8%), moderada en 38 pacientes (26,0%), alta en 48 pacientes (32,9%) y en 25 pacientes (17,1%) la dependencia física al tabaco fue extrema (Figura 5.8).

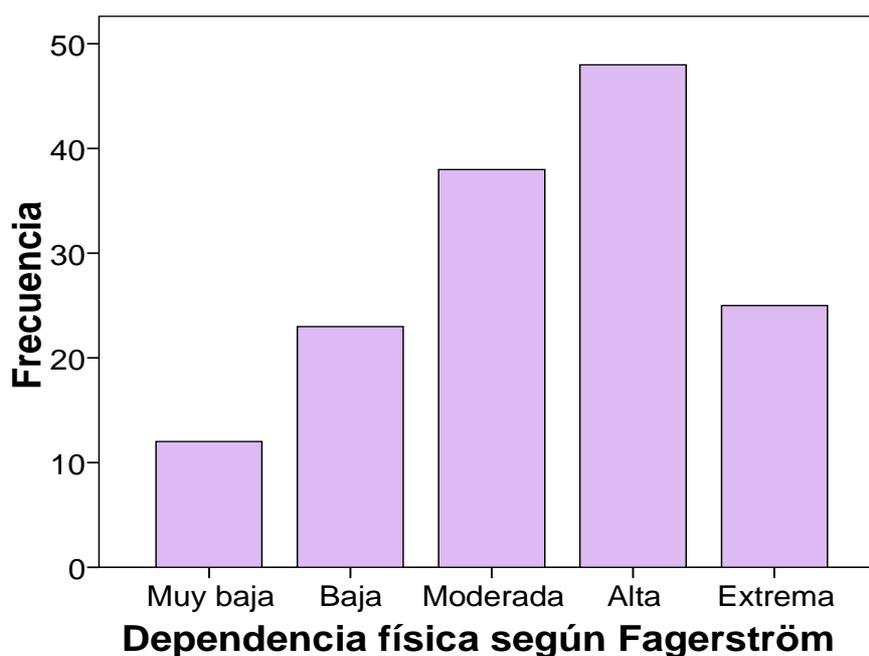


Figura 5.8. Dependencia física al tabaco según el Test de Fagerström:

Diagrama de barras de frecuencias.

f) Convivientes fumadores activos

De los 146 pacientes de nuestra muestra, el 51,4% (75 pacientes) no convivía con ningún otro fumador, 59 pacientes (40,4%) convivían con otro fumador, 10 pacientes (6,8%) con otros dos fumadores y 2 pacientes (1,4%) convivían con otros tres fumadores activos. No hubo ningún caso que conviviera con cuatro o más fumadores activos (Figura 5.9).

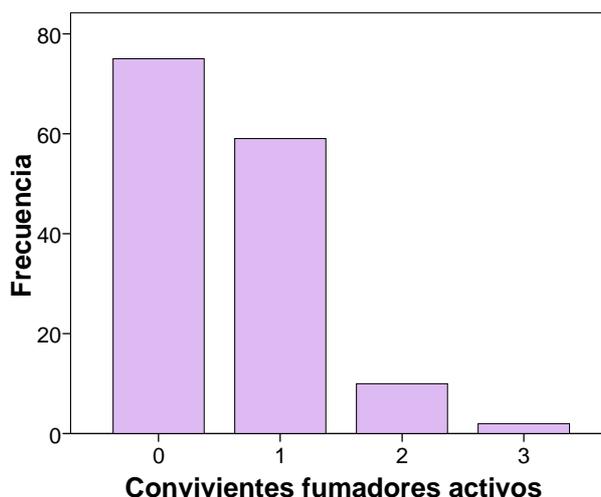


Figura 5.9. Convivientes fumadores activos: Diagrama de barras de frecuencias.

5.1.1.2.2. Programa de Deshabitación Tabáquica

a) Tiempo máximo sin fumar previamente

De los 146 pacientes de nuestra muestra, 23 (15,8%) no habían conseguido estar ni un solo día en abstinencia previamente a empezar en el Programa; 49 (33,6%) habían logrado estar entre 1 y 30 días sin fumar; 20 pacientes (13,7%) estuvieron sin fumar entre 31 y 90 días; 14 pacientes (9,6%) llegaron a estar entre 91 y 180 días en abstinencia; 17 personas (11,6%) se mantuvieron abstinentes durante 181-365 días; 16 (10,9%) habían estado sin fumar entre 1 y 3 años; solo una persona (0,7%) no fumó entre 3 y 5 años; y, finalmente, 6 personas (4,1%) habían logrado una abstinencia mayor de 5 años antes de empezar nuestro estudio (Figura 5.10).

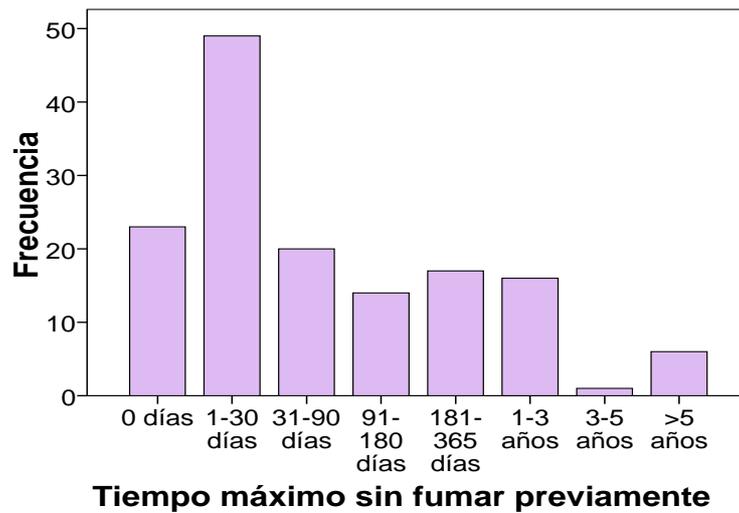


Figura 5.10. Tiempo máximo sin fumar previamente al Programa:

Diagrama de barras de frecuencias.

b) Fase de Prochaska y DiClemente

De los 146 pacientes estudiados, 46 (31,5%) estaban en fase contemplativa de cara al abandono de su dependencia al tabaco; mientras que la mayoría, un total de 100 pacientes (68,5%), se encontraba en fase de preparación (Figura 5.11).

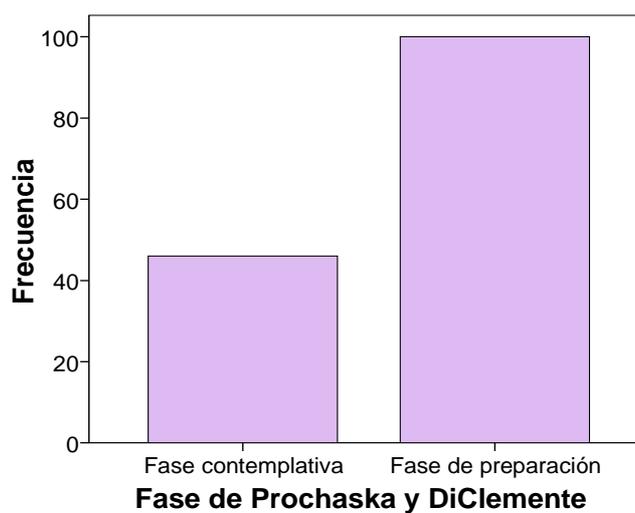


Figura 5.11. Fase de Prochaska y DiClemente: Diagrama de barras de frecuencias.

c) Motivación para el abandono: Test de Richmond

La mediana de la puntuación total de nuestros pacientes en el test de motivación de Richmond fue 7,0 puntos (rango intercuartílico, 6,0-8,0), siendo la distribución no normal (Figura 5.12).

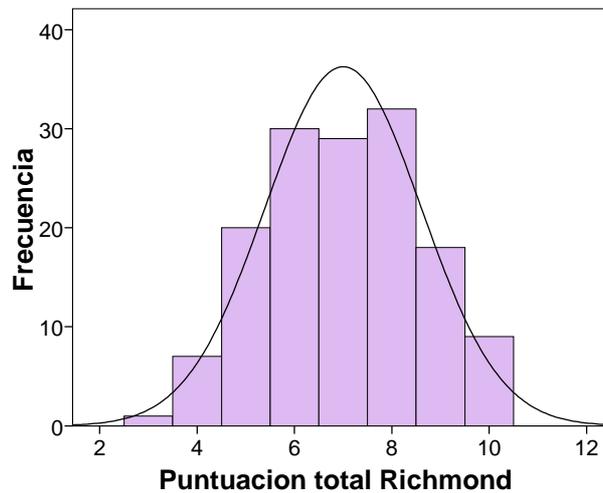


Figura 5.12. Puntuación total en el Test de Richmond: Histograma de frecuencias.

Si desglosamos las puntuaciones en cada una de las cuatro preguntas del test de Richmond (Anexo 2), el 100% de los pacientes (146) obtuvo la puntuación más alta en la **primera pregunta** (1 punto).

Respecto a la **segunda pregunta**, 4 pacientes obtuvieron un punto (2,7%); 43 pacientes obtuvieron 2 puntos (29,5%); y 99 pacientes (67,8%) obtuvieron la máxima puntuación, es decir, 3 puntos. Ninguna persona obtuvo 0 puntos (Figura 5.13).

En la **tercera pregunta** el 17,1% (25 pacientes) no obtuvo ningún punto; el 32,2% (47 pacientes) una puntuación de 1; el 35,6% (52 pacientes) obtuvo dos puntos; y 22 pacientes (15,1%) obtuvieron la puntuación más alta, que son 3 puntos (Figura 5.13).

En la **cuarta pregunta** un paciente obtuvo 0 puntos (0,7%); 45 pacientes obtuvieron un punto (30,8%); 73 personas 2 puntos (50,0%); y 27 pacientes (18,5%) obtuvieron 3, es decir, la máxima puntuación (Figura 5.13).

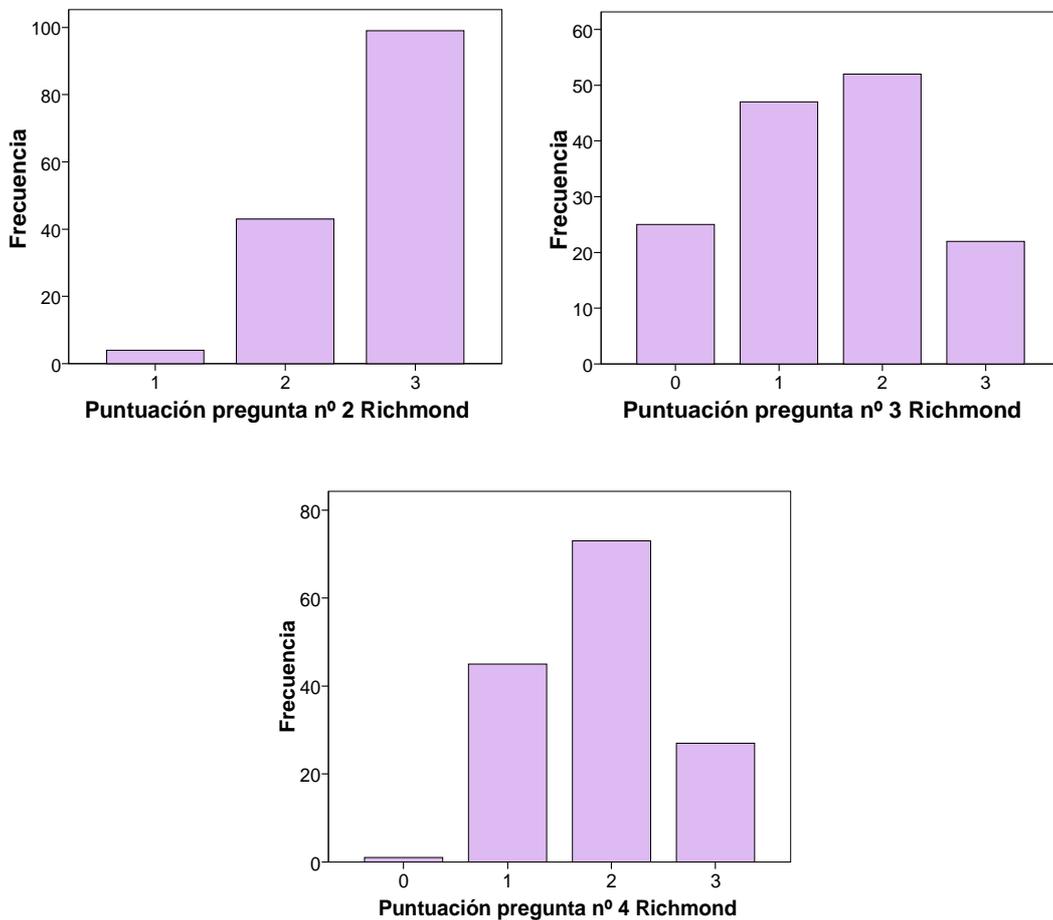


Figura 5.13. Puntuación en las preguntas número 2, 3 y 4 del Test de Richmond(*):

Diagramas de barras de frecuencias.

(*) El 100% de los pacientes obtuvo un punto en la pregunta número 1.

Sumando la puntuación de cada una de las preguntas del test de Richmond, en 58 pacientes (39,7%) la motivación para el abandono del tabaco fue baja, moderada en 79 casos (54,1%) y alta en 9 pacientes (6,2%) (Figura 5.14).

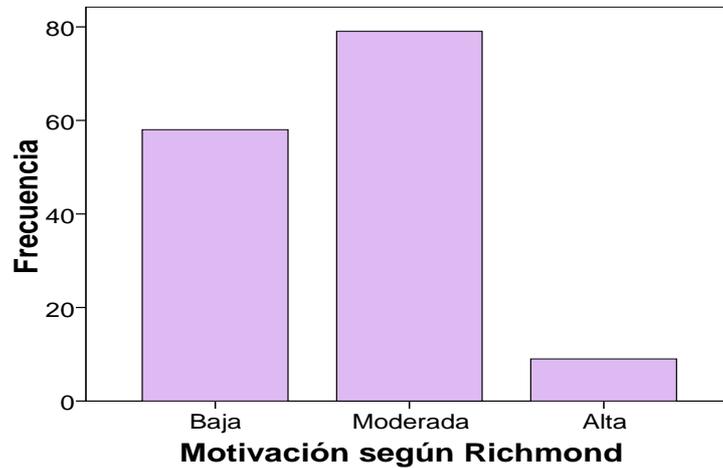


Figura 5.14. Motivación para el abandono del tabaco según el Test de Richmond:

Diagrama de barras de frecuencias.

d) Reducción del consumo en el Programa

Del total de la muestra estudiada, 128 pacientes consiguieron reducir su consumo gracias al Programa (87,7%); mientras que solo 18 pacientes (12,3%) no lograron disminuir su consumo de cigarrillos (Figura 5.15).

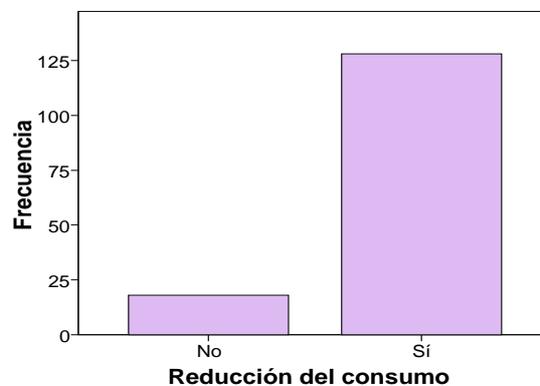


Figura 5.15. Reducción del consumo: Diagrama de barras de frecuencias.

e) Abstinencia continua del tabaco en el Programa

Del total de pacientes investigados, 64 (43,8%) consiguieron dejar de fumar; mientras que 82 no lograron abandonar completamente su dependencia (56,2%) (Figura 5.16).

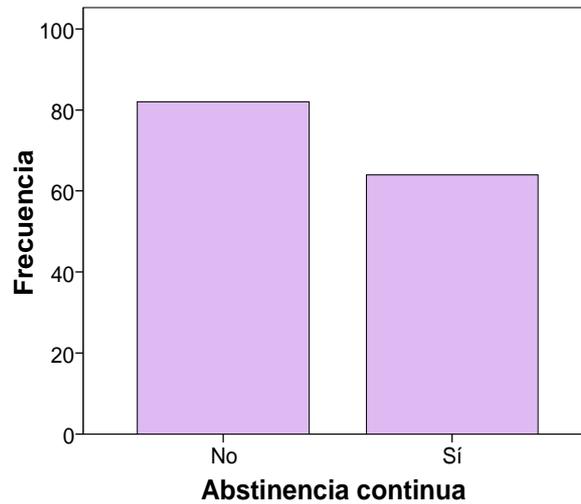


Figura 5.16. Abstinencia continua del tabaco: Diagrama de barras de frecuencias.

La mediana del tiempo que tardaron los pacientes en lograr la abstinencia fue 23,0 días (rango intercuartílico, 10,5-50,0), con una distribución no normal (Figura 5.17).

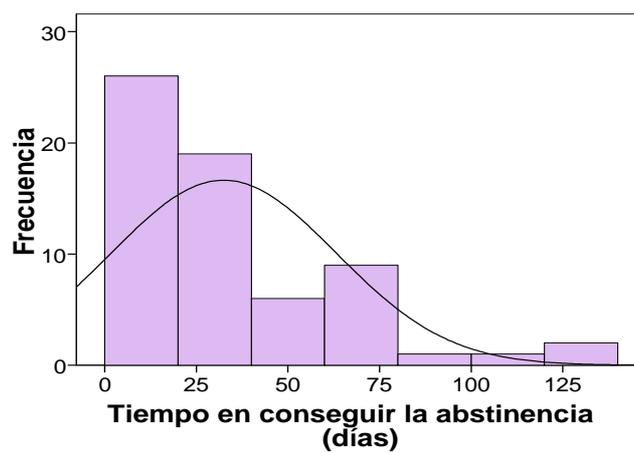


Figura 5.17. Tiempo en conseguir la abstinencia (días): Histograma de frecuencias.

Aceptando como fecha de alta, de los pacientes que dejaron el tabaco, el día que el Programa terminó (4 de Mayo de 2011), el tiempo medio que permanecieron en abstinencia continua fue de $94,1 \pm 51,4$ días; siguiendo esta variable una distribución normal (Figura 5.18).

Si consideramos como fecha de alta el día de la última consulta de cada paciente, la media en abstinencia continua fue de $60,8 \pm 41,9$ días; siguiendo esta variable una distribución normal (Figura 5.18).

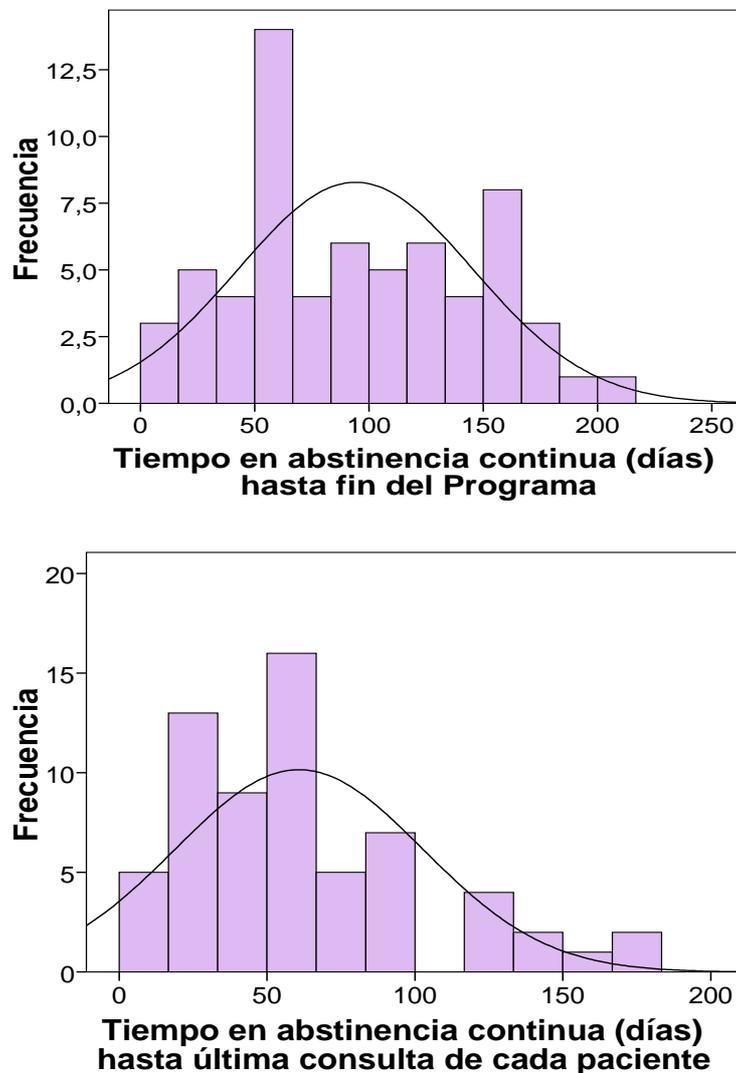


Figura 5.18. Tiempo en abstinencia continua (días) hasta el fin del Programa y hasta la última consulta de cada paciente: Histogramas de frecuencias.

f) Tratamiento farmacológico del tabaquismo

f.1) Tratamiento farmacológico inicial

Del conjunto de la muestra, 39 pacientes (26,7%) no recibieron inicialmente ningún tratamiento farmacológico; mientras que 107 personas fueron tratadas con algún tipo de fármaco (73,3%).

El 54,1% del total (79 pacientes) recibió Terapia Sustitutiva con Nicotina (TSN), 4 personas (2,8%) fueron tratadas con Bupropión y 24 (16,4%) con Vareniclina. Ningún paciente recibió ansiolíticos (Figura 5.19).

Los fármacos usados inicialmente se detallan en la tabla 5.1.

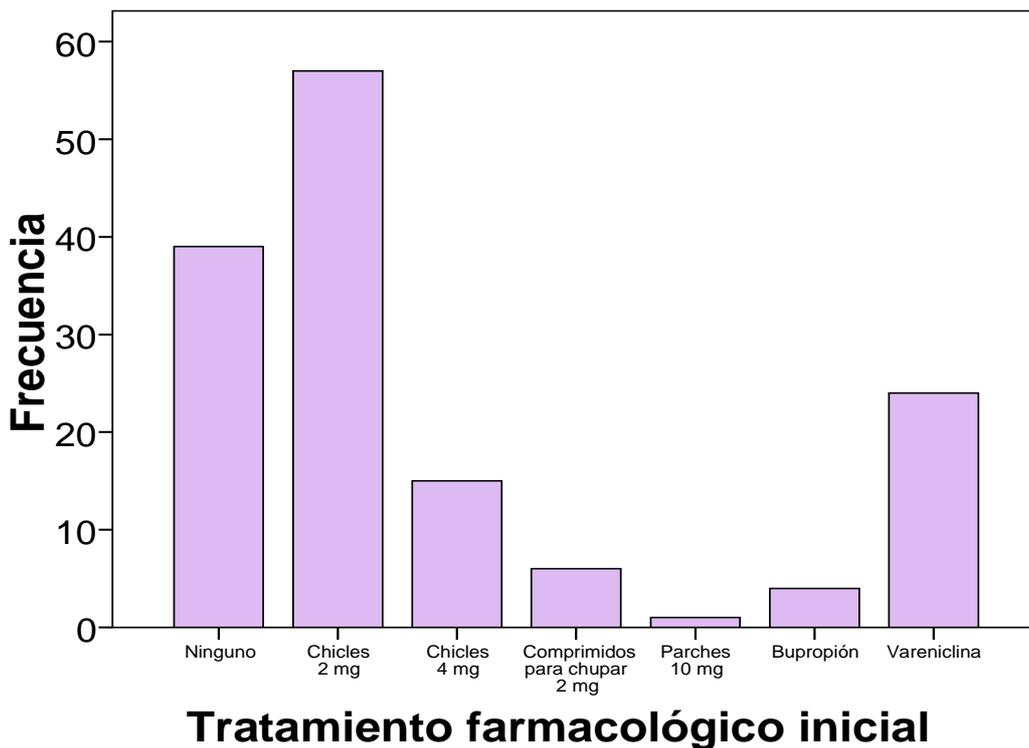


Figura 5.19. Tratamiento farmacológico inicial del tabaquismo:

Diagrama de barras de frecuencias.

Grupo	Fármaco	Frecuencia
Terapia Sustitutiva con Nicotina (TSN)	Chicles de 2 mg	57 (39,0%)
	Chicles de 4 mg	15 (10,3%)
	Comprimidos para chupar de 1 mg	0 (0,0%)
	Comprimidos para chupar de 2 mg	6 (4,1%)
	Parches de 5 mg	0 (0,0%)
	Parches de 10 mg	1 (0,7%)
	Parches de 15 mg	0 (0,0%)
	Parches de 7 mg	0 (0,0%)
	Parches de 14 mg	0 (0,0%)
	Parches de 21 mg	0 (0,0%)
Bupropión	Bupropión	4 (2,8%)
Vareniclina	Vareniclina	24 (16,4%)
Ansiolíticos	Sin especificar	0 (0,0%)
Ningún tratamiento	---	39 (26,7%)

Tabla 5.1. Tratamiento farmacológico inicial del tabaquismo.

f.2) Tratamiento farmacológico alternativo

De todos los pacientes estudiados, 130 (89,0%) no recibieron ningún tratamiento farmacológico alternativo. Solo 16 personas fueron tratadas con un fármaco distinto al empleado inicialmente (11,0%).

El 8,9% del total (13 pacientes) recibió TSN, un paciente fue tratado con Vareniclina (0,7%) y dos pacientes (1,4%) con ansiolíticos. El resto de tratamientos no fue prescrito a nadie (Figura 5.20).

Los fármacos empleados como segunda opción se detallan en la tabla 5.2.

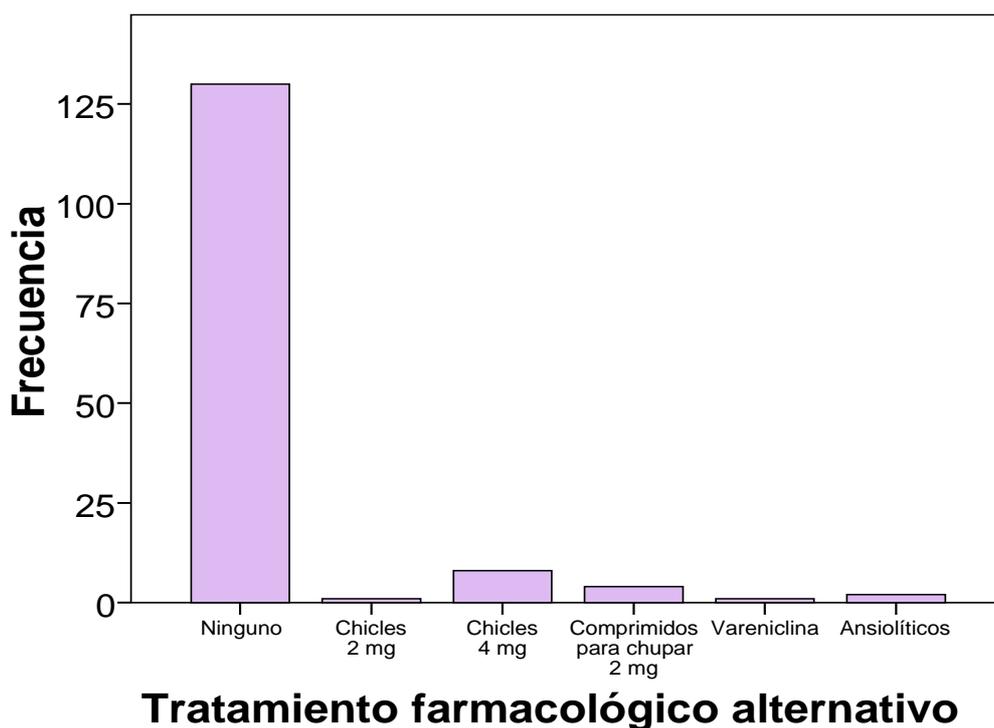


Figura 5.20. Tratamiento farmacológico alternativo del tabaquismo:

Diagrama de barras de frecuencias.

Grupo	Fármaco	Frecuencia
Terapia Sustitutiva con Nicotina (TSN)	Chicles de 2 mg	1 (0,7%)
	Chicles de 4 mg	8 (5,5%)
	Comprimidos para chupar de 1 mg	0 (0,0%)
	Comprimidos para chupar de 2 mg	4 (2,7%)
	Parches de 5 mg	0 (0,0%)
	Parches de 10 mg	0 (0,0%)
	Parches de 15 mg	0 (0,0%)
	Parches de 7 mg	0 (0,0%)
	Parches de 14 mg	0 (0,0%)
	Parches de 21 mg	0 (0,0%)
Bupropión	Bupropión	0 (0,0%)
Vareniclina	Vareniclina	1 (0,7%)
Ansiolíticos	Sin especificar	2 (1,4%)
Ningún tratamiento	---	130 (89,0%)

Tabla 5.2. Tratamiento farmacológico alternativo del tabaquismo.

5.1.1.2.3. Tensión arterial: Hipertensión arterial y tratamiento antihipertensivo

La mediana de la tensión arterial sistólica (TAS) de la muestra fue 120,0 mmHg (rango intercuartílico, 115,0-135,0); mientras que la mediana de la tensión arterial diastólica (TAD) fue 75,0 mmHg (rango intercuartílico, 70,0-80,0). En ambos casos, las distribuciones fueron no normales (Figura 5.21).

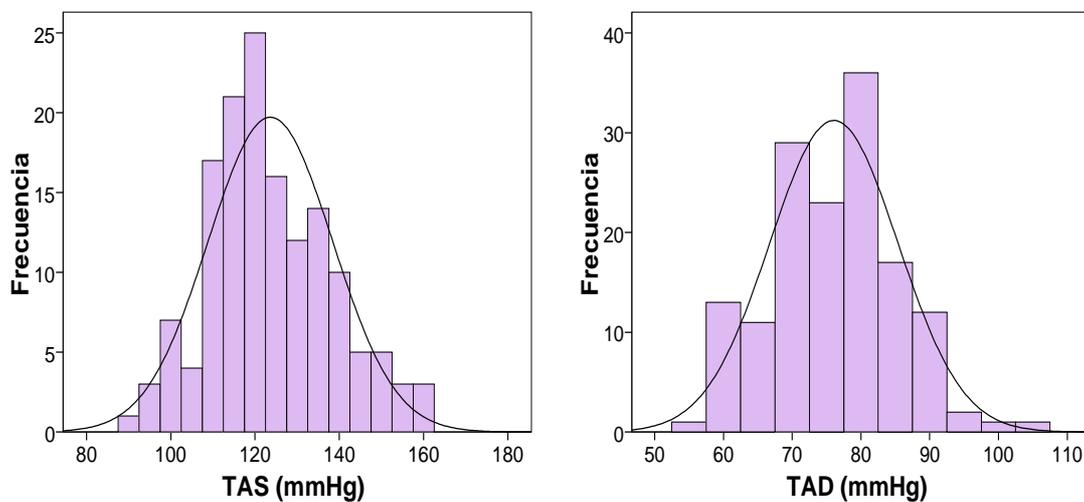


Figura 5.21. Tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg):

Histogramas de frecuencias.

Según la clasificación de la *European Society of Hypertension-European Society of Cardiology* (ESH-ESC, 2007), 47 pacientes (32,2%) tenían unas cifras de tensión arterial (TA) óptimas, 37 personas tenían unas cifras de tensión normales (25,3%), 28 pacientes tenían cifras en rango de prehipertensión (19,2%), 13 pacientes (8,9%) tenían hipertensión de grado 1, el 2,1% (3 pacientes) tenían hipertensión de grado 2, y ningún paciente tenía hipertensión de grado 3. De nuestra muestra, el 12,3% sufría hipertensión sistólica aislada (18 pacientes) (Figura 5.22 y tabla 5.3).

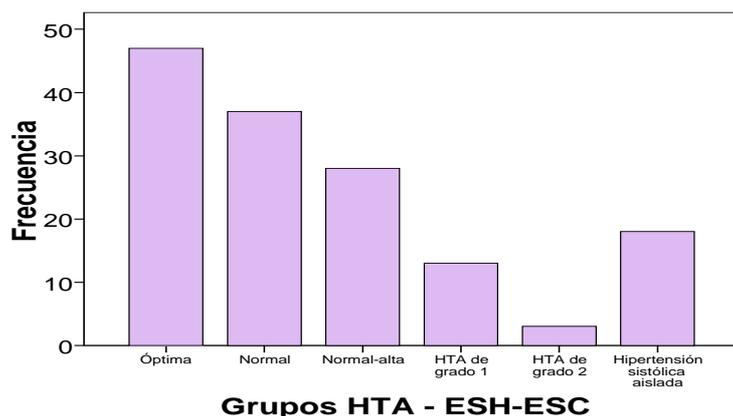


Figura 5.22. Clasificación ESH-ESC en función de la tensión arterial:

Diagrama de barras de frecuencias.

El 21,9% (32 pacientes) seguía tratamiento antihipertensivo, mientras que 114 personas (78,1%) no recibían ningún tratamiento (Tabla 5.3).

El 49,3% (72 personas) cumplía el criterio referente a la TA para el diagnóstico de Síndrome Metabólico (SM), que es idéntico en las dos definiciones estudiadas (IDF y AHA-NHLBI); mientras que el 50,7% (74 pacientes) no lo cumplía (Tablas 5.3 y 5.7).

Categoría Clasificación ESH-ESC	No tratados	Tratados
Óptima	42 (36,8%)	5 (15,6%)
Normal	32 (28,1%)	5 (15,6%)
Normal-alta	21 (18,4%)	7 (21,9%)
HTA	19 (16,7%)	15 (46,9%)
De grado 1	7 (6,1%)	6 (18,7%)
De grado 2	1 (0,9%)	2 (6,3%)
De grado 3	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Sistólica aislada	11 (9,7%)	7 (21,9%)
TOTAL	114 (100,0%)	32 (100,0%)
CRITERIO DE SÍNDROME METABÓLICO (TENSIÓN ARTERIAL)		
No cumplen	74 (50,7%)	
Cumplen	72 (49,3%)	

Tabla 5.3. Clasificación ESH-ESC y tratamiento antihipertensivo.

Criterio de Síndrome Metabólico referente a la tensión arterial.

5.1.1.3. VARIABLES BIOQUÍMICAS

5.1.1.3.1. Glucosa plasmática en ayunas: Diabetes mellitus y tratamiento antidiabético

La mediana de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) de nuestros pacientes fue 84,0 mg/dL (rango intercuartílico, 78,0-93,5), siguiendo una distribución no normal (Figura 5.23).

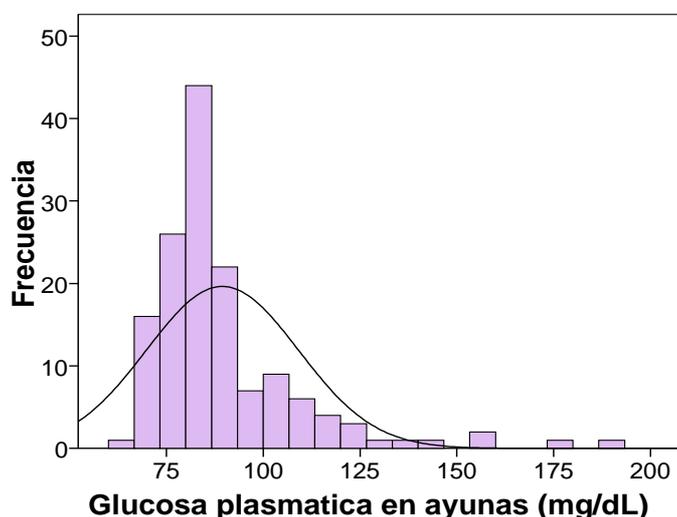


Figura 5.23. Glucosa plasmática en ayunas (mg/dL): Histograma de frecuencias.

Según los criterios de la *American Diabetes Association* (ADA, 2010), 117 pacientes (80,1%) tenían cifras normales de glucemia en ayunas, 22 pacientes (15,1%) tenían cifras en rango de prediabetes (alteración de la glucemia en ayunas, AGA), y 7 pacientes (4,8%) tenían un nivel de GPA en rango diabético (Figura 5.24 y tabla 5.4).

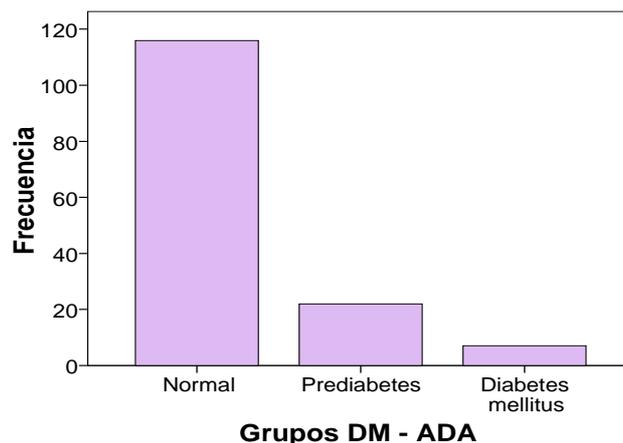


Figura 5.24. Clasificación ADA en función de la glucosa plasmática en ayunas:

Diagrama de barras de frecuencias.

El número de pacientes que estaba en tratamiento antidiabético (hipoglucemiantes orales y/o insulina) fue de 9 (6,2%), mientras que 137 personas (93,8%) no seguían ningún tratamiento (Tabla 5.4).

Solo 31 pacientes (21,2%) cumplían el criterio referente a la glucemia basal para el diagnóstico de Síndrome Metabólico; que es igual, a efectos prácticos en nuestro estudio, con la definición de la IDF y la de la AHA-NHLBI (Tablas 5.4 y 5.7; véase apartado 4.3.1.2.5).

Categoría Clasificación ADA	No tratados	Tratados
Normal	115 (83,9%)	2 (22,2%)
Prediabetes	19 (13,9%)	3 (33,3%)
Diabetes mellitus	3 (2,2%)	4 (44,5%)
TOTAL	137 (100,0%)	9 (100,0%)
CRITERIO DE SÍNDROME METABÓLICO (GLUCEMIA BASAL)		
No cumplen	115 (78,8%)	
Cumplen	31 (21,2%)	

Tabla 5.4. Clasificación ADA y tratamiento antidiabético.

Criterio de Síndrome Metabólico referente a la glucemia basal.

5.1.1.3.2. Triglicéridos, Colesterol-HDL y Colesterol total:

Dislipemia y tratamiento hipolipemiente

La mediana de los triglicéridos (TG) fue 116,0 mg/dL (rango intercuartílico, 90,0-153,5), siguiendo una distribución no normal (Figura 5.25).

La media del colesterol-HDL (cHDL) fue $55,4 \pm 13,5$ mg/dL y la media del colesterol total (CT) fue $216,2 \pm 39,3$ mg/dL. Estas dos variables siguieron una distribución normal (Figura 5.25).

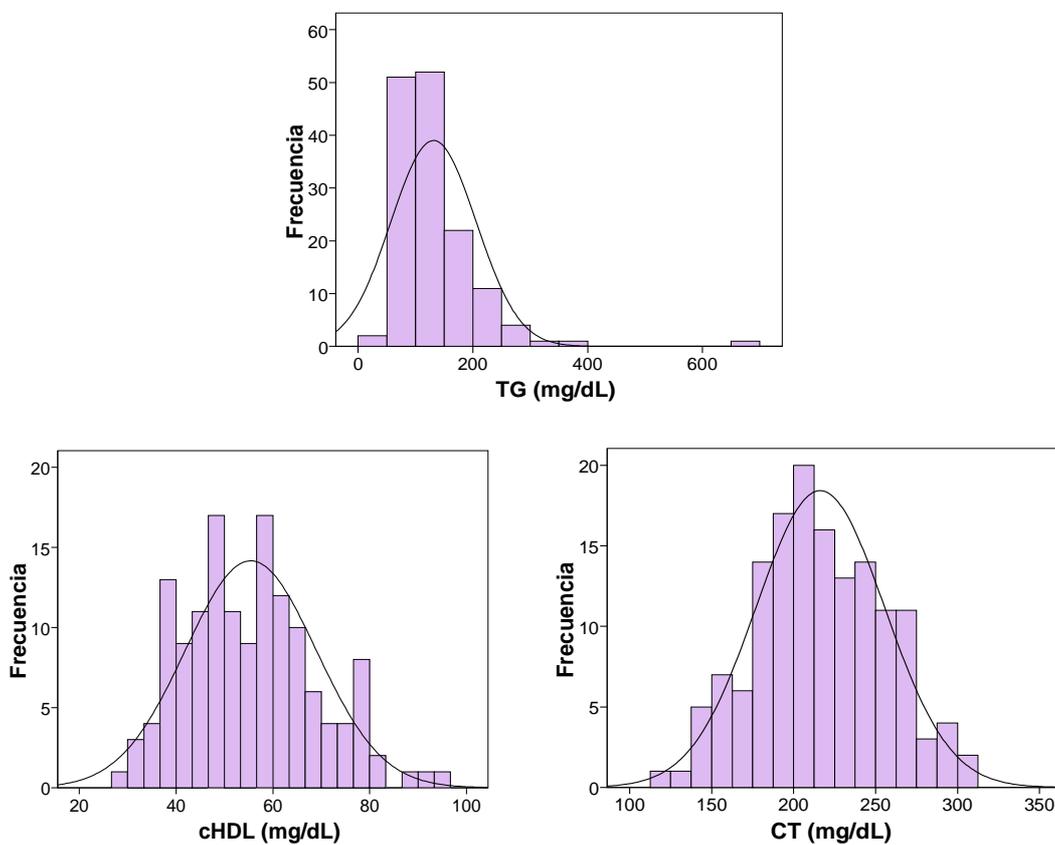


Figura 5.25. Triglicéridos, Colesterol-HDL y Colesterol total (mg/dL):

Histogramas de frecuencias.

Según los criterios sobre la dislipemia (concretamente hiperlipemias, HLP) de las *Sociedades Españolas de Médicos de Atención Primaria y de Arteriosclerosis* (SEMERGEN-SEA, 2010), 49 pacientes (33,6%) tenían normocolesterolemia (NCT); también 49 pacientes (33,6%) tenían hipercolesterolemia (HCT) límite, y ésta era definida en 30 pacientes (20,5%); el 2,0% (3 pacientes) sufría hipertrigliceridemia (HTG); y, finalmente, el 10,3% (15 casos) tenía HLP mixta (Figura 5.26 y tabla 5.5).

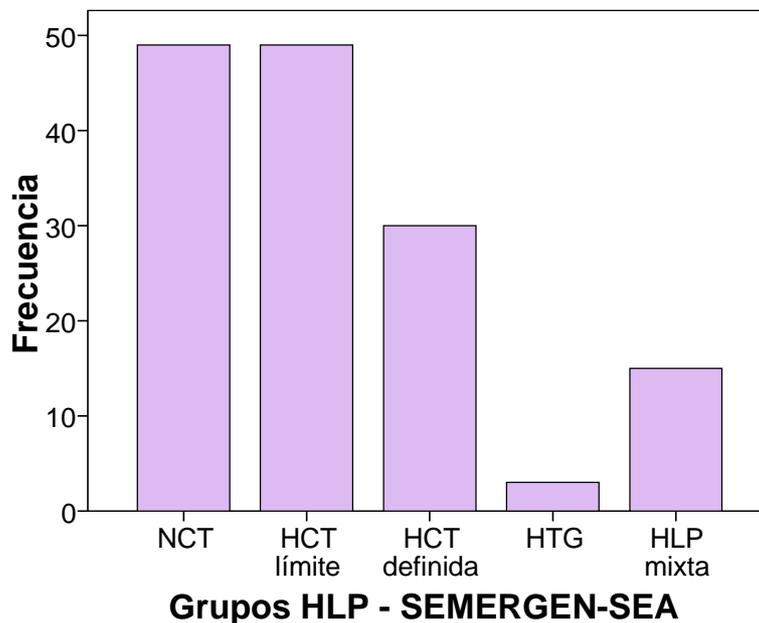


Figura 5.26. Clasificación SEMERGEN-SEA en función de los triglicéridos y el colesterol total: Diagrama de barras de frecuencias.

■ NCT, normocolesterolemia; HCT, hipercolesterolemia; HTG, hipertrigliceridemia; HLP, hiperlipemia.

El número de pacientes que seguía tratamiento hipolipemiante fue de 27 (18,5%), mientras que 119 personas (81,5%) no seguían ningún tratamiento (Tabla 5.5).

El 29,5% (43 pacientes) cumplía el criterio referente a los TG para el diagnóstico de Síndrome Metabólico, y el 32,9% (48 pacientes) cumplía el criterio diagnóstico de este síndrome sobre el cHDL. Estos 2 criterios son idénticos en las dos definiciones estudiadas (IDF y AHA-NHLBI) (Tablas 5.5 y 5.7).

Categoría Clasificación SEMERGEN-SEA	No tratados	Tratados
Normocolesterolemia	39 (32,7%)	10 (37,0%)
Hipercolesterolemia límite	42 (35,3%)	7 (26,0%)
Hipercolesterolemia definida	24 (20,2%)	6 (22,2%)
Hipertrigliceridemia	2 (1,7%)	1 (3,7%)
Hiperlipemia mixta	12 (10,1%)	3 (11,1%)
TOTAL	119 (100,0%)	27 (100,0%)
CRITERIO DE SÍNDROME METABÓLICO (TRIGLICÉRIDOS)		
No cumplen	103 (70,5%)	
Cumplen	43 (29,5%)	
CRITERIO DE SÍNDROME METABÓLICO (COLESTEROL-HDL)		
No cumplen	98 (67,1%)	
Cumplen	48 (32,9%)	

Tabla 5.5. Clasificación SEMERGEN-SEA y tratamiento hipolipemiante.

Criterios de Síndrome Metabólico referentes a los triglicéridos y el colesterol-HDL.

5.1.1.4. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

5.1.1.4.1. Peso

El peso medio de los pacientes fue $72,1 \pm 14,0$ kg, siguiendo esta variable una distribución normal (Figura 5.27).

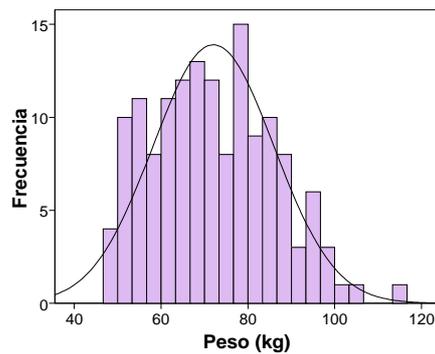


Figura 5.27. Peso (kg): Histograma de frecuencias.

5.1.1.4.2. Talla

La altura media de los pacientes estudiados fue $1,6 \pm 0,1$ m, siguiendo esta variable una distribución normal (Figura 5.28).

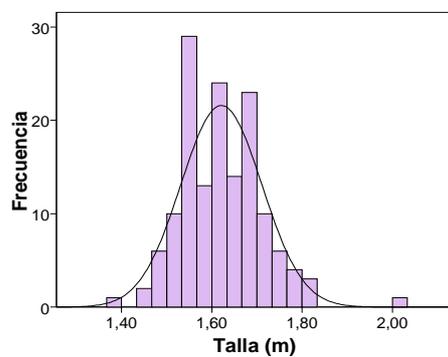


Figura 5.28. Talla (m): Histograma de frecuencias.

5.1.1.4.3. Índice de masa corporal

El índice de masa corporal (IMC) de nuestros pacientes presentó una media de $27,3 \pm 4,4$ kg/m², siguiendo esta variable una distribución normal (Figura 5.29).

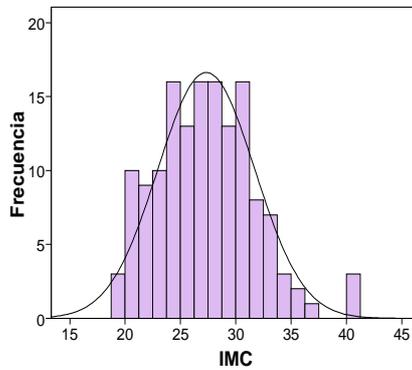


Figura 5.29. Índice de masa corporal (IMC): Histograma de frecuencias.

Según las clasificaciones de la *Organización Mundial de la Salud* (OMS, 2006) y de la *Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad* (SEEDO, 2007), 48 de nuestros pacientes (32,9%) tenían normopeso, 58 pacientes (39,7%) presentaban sobrepeso y 40 personas (27,4%) eran obesas (Tabla 5.6 y figura 5.30).

Categoría Obesidad	OMS (Frecuencia y %)		SEEDO (Frecuencia y %)	
Peso insuficiente	0 (0,0%)		0 (0,0%)	
Normopeso	48 (32,9%)		48 (32,9%)	
Sobrepeso	58 (39,7%)		Grado I	21 (14,4%)
			Grado II	37 (25,3%)
Obesidad	Tipo I	34 (23,2%)	Tipo I	34 (23,2%)
	Tipo II	3 (2,1%)	Tipo II	3 (2,1%)
	Tipo III	3 (2,1%)	Tipo III	3 (2,1%)
			Tipo IV	0 (0,0%)

Tabla 5.6. Clasificaciones OMS y SEEDO (en adultos) sobre la obesidad.

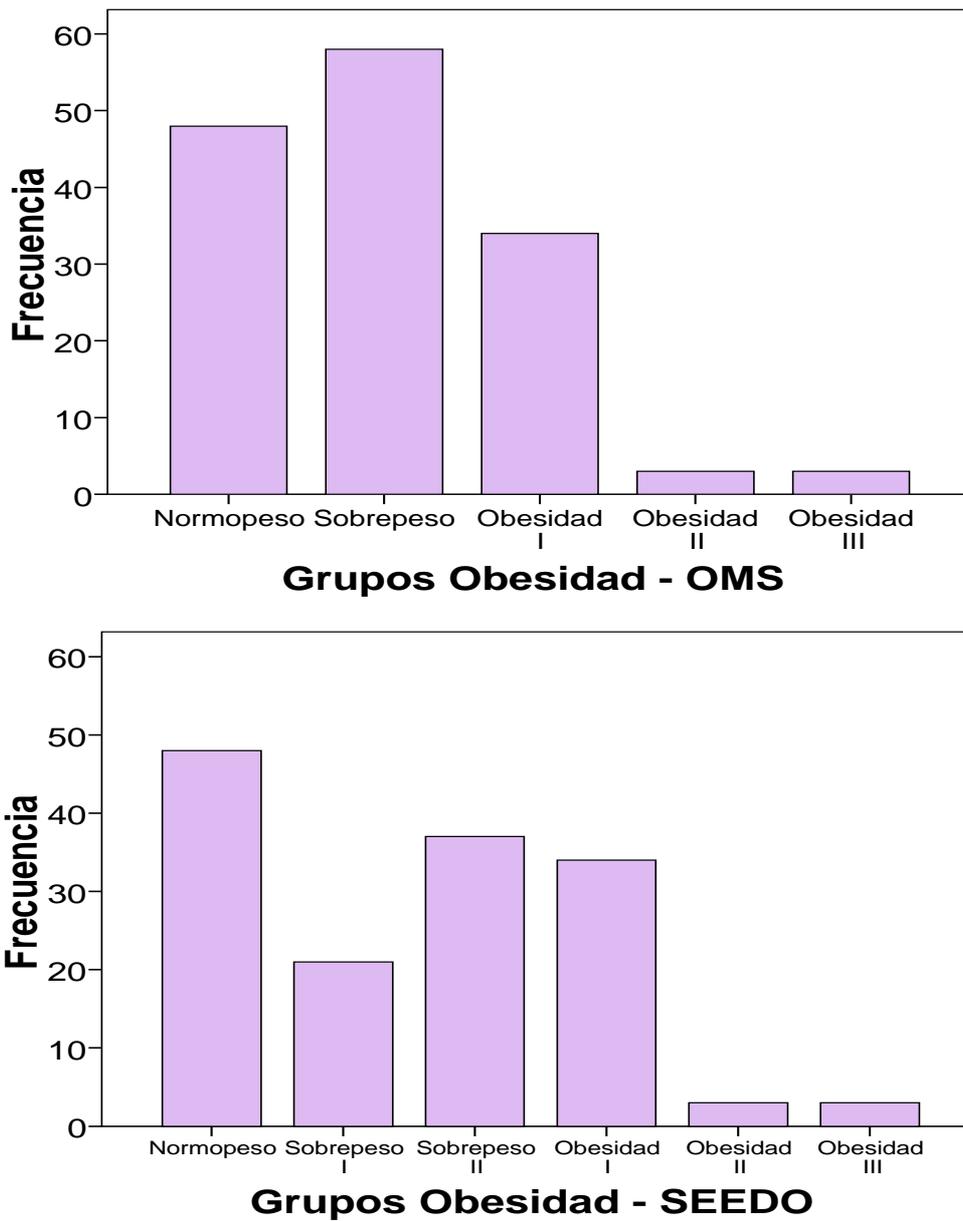


Figura 5.30. Clasificaciones OMS y SEEDO en función del índice de masa corporal:

Diagramas de barras de frecuencias.

5.1.1.4.4. Perímetro de cintura

La media del perímetro de cintura (PC) de los pacientes que conformaban la muestra fue $89,1 \pm 11,9$ cm; y esta variable siguió una distribución normal (Figura 5.31).

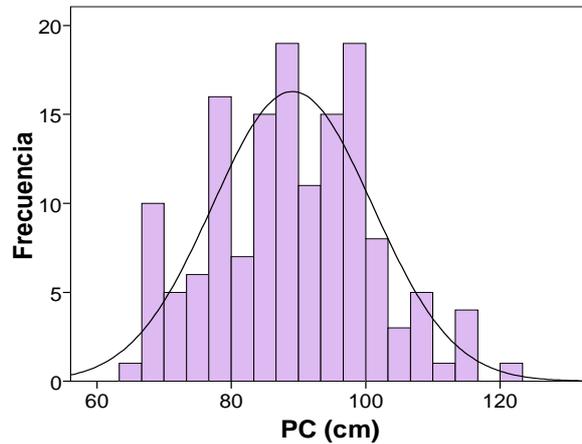


Figura 5.31. Perímetro de cintura (cm): Histograma de frecuencias.

❑ Conforme a la IDF (2005), el 63,7% de nuestros pacientes (93 personas) presentaba obesidad abdominal y, por tanto, cumplía uno de los criterios de SM (que, además, es indispensable para el diagnóstico) (Tabla 5.7).

❑ De acuerdo con la AHA-NHLBI (2005), el 36,3% de nuestra muestra (53 pacientes) tenía un perímetro de cintura elevado y, por consiguiente, cumplía uno de los cinco criterios de SM (Tabla 5.7).

5.1.1.5. SÍNDROME METABÓLICO

5.1.1.5.1. Definición de la IDF

De acuerdo con los criterios diagnósticos de la *International Diabetes Federation* (IDF, 2005), 72 pacientes (49,3%) cumplían el criterio referente a la tensión arterial; 31 pacientes (21,2%) cumplían el referente a la glucemia basal; 43 pacientes (29,5%) cumplían el criterio relacionado con los triglicéridos; el 32,9% (48 pacientes) cumplía el del colesterol-HDL; y, por último, el 63,7% (93 pacientes) cumplía el criterio del perímetro de cintura (Tabla 5.7).

Criterios IDF	No cumplen	Cumplen
Tensión arterial (*)	74 (50,7%)	72 (49,3%)
Glucosa plasmática en ayunas (*)	115 (78,8%)	31 (21,2%)
Triglicéridos (*)	103 (70,5%)	43 (29,5%)
Colesterol-HDL (*)	98 (67,1%)	48 (32,9%)
Perímetro de cintura (**)	53 (36,3%)	93 (63,7%)

Tabla 5.7. Criterios de Síndrome Metabólico de la IDF.

(*) Estos 4 criterios son los mismos que los de la AHA-NHLBI (incluido, a efectos prácticos en nuestro estudio, el de la glucemia basal); y, por ello, también su cumplimiento o no (Véase apartado 4.3.1.2.5).

() Conforme a la AHA-NHLBI, 93 pacientes (63,7%) no cumplían el criterio del PC y 53 sí (36,3%).**

Para la IDF, la obesidad central es condición indispensable para el diagnóstico de SM. De nuestra muestra, la presentaban 93 pacientes. De ellos, 49 (33,6% del total) cumplían al menos otros dos criterios y, por tanto, tenían SM (Figura 5.32 y tabla 5.8).

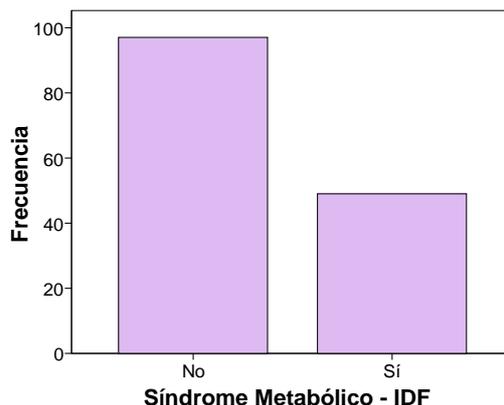


Figura 5.32. Diagnóstico de Síndrome Metabólico según la IDF:

Diagrama de barras de frecuencias.

5.1.1.5.2. Definición de la AHA-NHLBI

Los criterios diagnósticos de SM sobre la tensión arterial, triglicéridos y colesterol-HDL son iguales en la definición de la *American Heart Association-National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA-NHLBI, 2005) que en la de la IDF; y también, a efectos prácticos en nuestro trabajo, el de la glucosa plasmática en ayunas. Ambas difieren en el criterio referente al perímetro de cintura; y en que para la AHA-NHLBI todos tienen el mismo peso, es decir, no es imprescindible cumplir ninguno en concreto para tener SM (Tabla 5.7).

Del total de la muestra, 31 pacientes (21,3%) no cumplían ningún criterio diagnóstico de Síndrome Metabólico según la AHA-NHLBI; 41 personas (28,1%) cumplían solo un criterio; en 37 casos (25,3%) se cumplían dos criterios; 18 personas (12,3%) cumplían tres criterios diagnósticos de los cinco posibles; 17 personas (11,6%) cumplían cuatro; y, finalmente, únicamente 2 pacientes (1,4%) cumplían los cinco criterios (Figura 5.33).

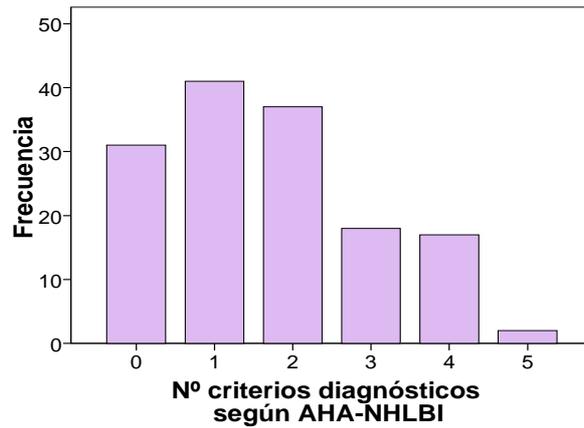


Figura 5.33. Número de criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico cumplidos, conforme a la AHA-NHLBI: Diagrama de barras de frecuencias.

Por tanto, 37 de nuestros pacientes (25,3%) cumplían tres o más de los criterios, y tenían por ello SM de acuerdo con la AHA-NHLBI. El 74,7% (109 pacientes) cumplía menos de tres y no tenían, en consecuencia, ese diagnóstico (Figura 5.34 y tabla 5.8).

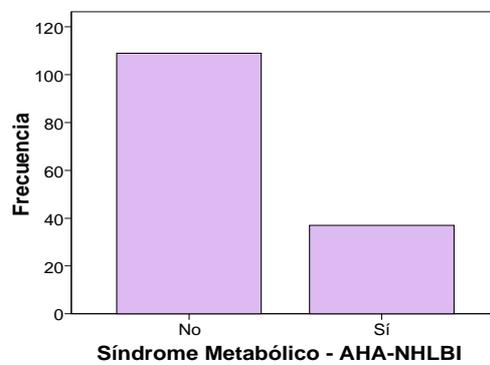


Figura 5.34. Diagnóstico de Síndrome Metabólico según la AHA-NHLBI: Diagrama de barras de frecuencias.

Definición	No	Sí
IDF	97 (66,4%)	49 (33,6%)
AHA-NHLBI	109 (74,7%)	37 (25,3%)

Tabla 5.8. Diagnóstico de Síndrome Metabólico, según la IDF y la AHA-NHLBI.

5.1.1.6. RIESGO CARDIOVASCULAR

5.1.1.6.1. Escala REGICOR

La mediana del riesgo cardiovascular (RCV), conforme a la escala REGICOR (*Registro Gironés del Corazón*), fue 4,0% (rango intercuartílico, 1,6-6,0), siguiendo una distribución no normal (Figura 5.35).

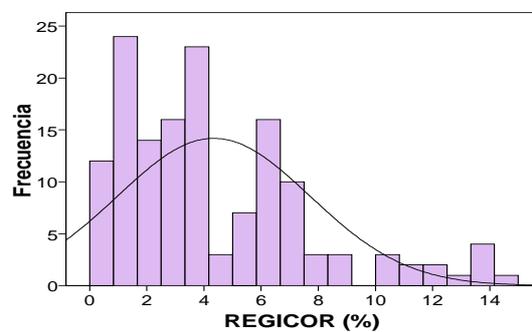


Figura 5.35. Riesgo cardiovascular (%) según la función REGICOR:

Histograma de frecuencias.

El 64,4% de la muestra (94 pacientes) tenía un RCV bajo según la escala REGICOR; 39 personas (26,7%) tenían un RCV ligero; y en 13 casos (8,9%), el RCV era moderado. Ningún paciente del estudio tenía RCV alto ni muy alto (Figura 5.36).

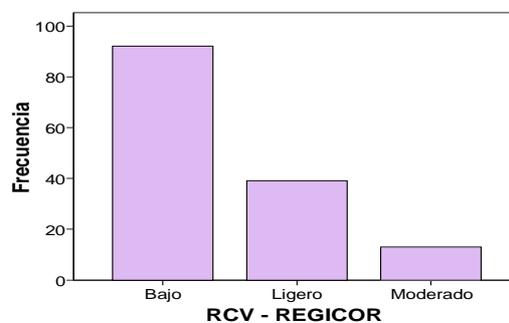


Figura 5.36. Riesgo cardiovascular (RCV) con la escala REGICOR:

Diagrama de barras de frecuencias.

5.1.1.6.2. Escala SCORE

La mediana del RCV, de acuerdo con la escala SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), fue 1,0% (rango intercuartílico, 0,0-2,0), siguiendo una distribución no normal (Figura 5.37).

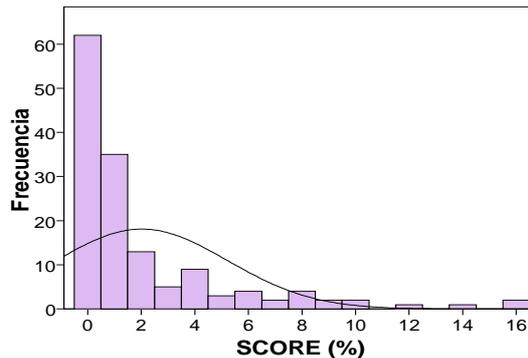


Figura 5.37. Riesgo cardiovascular (%) según la función SCORE:

Histograma de frecuencias.

El 76,0% de la muestra (111 personas) tenía un RCV bajo según la escala SCORE; 14 pacientes (9,6%) tenían un RCV moderado; en 9 casos (6,2%) el RCV era alto; y en 12 casos (8,2%) era muy alto (Figura 5.38).

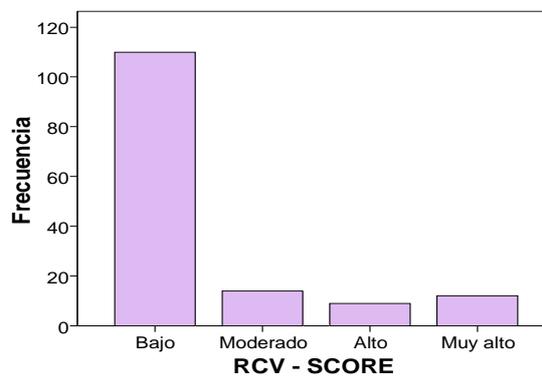


Figura 5.38. Riesgo cardiovascular (RCV) con la escala SCORE:

Diagrama de barras de frecuencias.

5.1.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL (I): SEXO

La muestra estaba formada por **56 hombres** (38,4%) y **90 mujeres** (61,6%).

Excluimos del análisis el riesgo cardiovascular, ya que para su valoración el sexo está incluido entre las variables (escalas REGICOR y SCORE).

5.1.2.1. EDAD

No existieron diferencias significativas en la edad de nuestros pacientes en función de su sexo (hombres: $51,2 \pm 12,9$ años; mujeres: $47,9 \pm 10,4$ años; NS).

5.1.2.2. VARIABLES CLÍNICAS

5.1.2.2.1. Variables referentes al hábito tabáquico

Los hombres se iniciaron antes en el consumo de tabaco ($15,9 \pm 3,4$ años frente a $17,1 \pm 4,3$ años; $p = 0,043$), y fumaban desde hacía más años que las mujeres ($35,4 \pm 13,1$ años frente a $30,8 \pm 9,8$ años; $p = 0,029$) (Tabla 5.11).

En el resto de variables (cigarrillos fumados al día, índice paquetes-año, Fagerström y convivientes fumadores activos) no existieron diferencias significativas en función del sexo (Tabla 5.11).

En el test de Fagerström no solo no existieron diferencias, en función del sexo, en la puntuación total (Tabla 5.11), sino tampoco analizando cada pregunta por separado (Tabla 5.9), ni en la dependencia física obtenida a partir del test (Tabla 5.10).

Variable	Puntos	Global	Hombres	Mujeres	Sig.
Pregunta 1	0	44 (30,1%)	16/56 (28,6%)	28/90 (31,1%)	NS
	1	102 (69,9%)	40/56 (71,4%)	62/90 (68,9%)	
Pregunta 2	0	53 (36,3%)	21/56 (37,5%)	32/90 (35,6%)	NS
	1	93 (63,7%)	35/56 (62,5%)	58/90 (64,4%)	
Pregunta 3	0	124 (84,9%)	48/56 (85,7%)	76/90 (84,4%)	NS
	1	22 (15,1%)	8/56 (14,3%)	14/90 (15,6%)	
Pregunta 4	0	38 (26,0%)	16/56 (28,6%)	22/90 (24,4%)	NS
	1	76 (52,1%)	26/56 (46,4%)	50/90 (55,6%)	
	2	22 (15,1%)	9/56 (16,1%)	13/90 (14,4%)	
	3	10 (6,8%)	5/56 (8,9%)	5/90 (5,6%)	
Pregunta 5	0	23 (15,8%)	11/56 (19,6%)	12/90 (13,3%)	NS
	1	9 (6,2%)	5/56 (8,9%)	4/90 (4,4%)	
	2	71 (48,6%)	22/56 (39,3%)	49/90 (54,4%)	
	3	43 (29,4%)	18/56 (32,2%)	25/90 (27,9%)	
Pregunta 6	0	21 (14,4%)	10/56 (17,9%)	11/90 (12,2%)	NS
	1	125 (85,6%)	46/56 (82,1%)	79/90 (87,8%)	

Tabla 5.9. Test de Fagerström, en función del sexo (Véase anexo 1).

Dependencia	Global	Hombres	Mujeres	Sig.
Muy baja	12 (8,2%)	6/56 (10,8%)	6/90 (6,7%)	NS
Baja	23 (15,8%)	12/56 (21,4%)	11/90 (12,2%)	
Moderada	38 (26,0%)	11/56 (19,6%)	27/90 (30,0%)	
Alta	48 (32,9%)	14/56 (25,0%)	34/90 (37,8%)	
Extrema	25 (17,1%)	13/56 (23,2%)	12/90 (13,3%)	

Tabla 5.10. Dependencia física al tabaco, en función del sexo.

Variable	Hombres	Mujeres	Sig.
Edad de inicio en el consumo (años)	15,9 ± 3,4	17,1 ± 4,3	0,043
Años fumando	35,4 ± 13,1	30,8 ± 9,8	0,029
Cigarrillos fumados diariamente	20,0 ± 14,5	17,8 ± 8,7	NS
Índice paquetes-año	34,8 ± 26,1	27,9 ± 17,7	NS
Puntuación total en Test de Fagerström	5,2 ± 2,6	5,3 ± 2,1	NS
Convivientes fumadores activos	0,5 ± 0,7	0,6 ± 0,7	NS

Tabla 5.11. Variables referentes al hábito tabáquico, en función del sexo.

5.1.2.2.2. Programa de Deshabitación Tabáquica

No existieron diferencias significativas, en función del sexo, en el porcentaje de pacientes que lograron abandonar el tabaco gracias al Programa (Tabla 5.17).

Sin embargo, los hombres que dejaron de fumar, consiguieron la abstinencia antes que las mujeres ($21,0 \pm 20,1$ días frente a $39,4 \pm 34,0$ días; $p = 0,018$) (Tabla 5.17). No existieron diferencias por sexo en el tiempo logrado en abstinencia continua, tanto si consideramos el último día del Programa (04/05/2011) como fecha de alta, como si consideramos la última consulta de cada paciente como su fecha de alta (Tabla 5.17).

En el resto de variables relacionadas con la deshabitación (tiempo máximo sin fumar previamente, Prochaska, Richmond, reducción del consumo y farmacoterapia) no hubo diferencias significativas en función del sexo (Tablas 5.12-16 y 5.18-19).

En el test de Richmond no solo no existieron diferencias, en función del sexo, en la puntuación total (hombres: $7,1 \pm 1,7$ puntos; mujeres: $7,0 \pm 1,6$ puntos; NS), sino tampoco analizando cada pregunta por separado (Tabla 5.14), ni en la motivación para el abandono obtenida a partir del test (Tabla 5.15).

Tiempo máximo sin fumar previamente	Global	Hombres	Mujeres	Sig.
0 días	23 (15,8%)	8/56 (14,3%)	15/90 (16,7%)	NS
1-30 días	49 (33,6%)	19/56 (33,9%)	30/90 (33,3%)	
31-90 días	20 (13,7%)	6/56 (10,7%)	14/90 (15,6%)	
91-180 días	14 (9,6%)	5/56 (8,9%)	9/90 (10,0%)	
181-365 días	17 (11,6%)	10/56 (17,9%)	7/90 (7,8%)	
1-3 años	16 (10,9%)	4/56 (7,1%)	12/90 (13,3%)	
3-5 años	1 (0,7%)	1/56 (1,8%)	0/90 (0,0%)	
> 5 años	6 (4,1%)	3/56 (5,4%)	3/90 (3,3%)	

Tabla 5.12. Tiempo máximo sin fumar previamente al Programa, en función del sexo.

Fase de Prochaska y DiClemente	Global	Hombres	Mujeres	Sig.
Contemplativa	46 (31,5%)	14/56 (25,0%)	32/90 (35,6%)	NS
De preparación	100 (68,5%)	42/56 (75,0%)	58/90 (64,4%)	

Tabla 5.13. Predisposición para dejar de fumar, en función del sexo.

Variable	Puntos	Global	Hombres	Mujeres	Sig.
Pregunta 1	0	0 (0,0%)	0/56 (0,0%)	0/90 (0,0%)	NS
	1	146 (100,0%)	56/56 (100,0%)	90/90 (100,0%)	
Pregunta 2	0	0 (0,0%)	0/56 (0,0%)	0/90 (0,0%)	NS
	1	4 (2,7%)	3/56 (5,4%)	1/90 (1,1%)	
	2	43 (29,5%)	18/56 (32,1%)	25/90 (27,8%)	
	3	99 (67,8%)	35/56 (62,5%)	64/90 (71,1%)	
Pregunta 3	0	25 (17,1%)	6/56 (10,7%)	19/90 (21,1%)	NS
	1	47 (32,2%)	21/56 (37,5%)	26/90 (28,9%)	
	2	52 (35,6%)	21/56 (37,5%)	31/90 (34,4%)	
	3	22 (15,1%)	8/56 (14,3%)	14/90 (15,6%)	
Pregunta 4	0	1 (0,7%)	0/56 (0,0%)	1/90 (1,1%)	NS
	1	45 (30,8%)	14/56 (25,0%)	31/90 (34,4%)	
	2	73 (50,0%)	32/56 (57,1%)	41/90 (45,6%)	
	3	27 (18,5%)	10/56 (17,9%)	17/90 (18,9%)	

Tabla 5.14. Test de Richmond, en función del sexo (Véase anexo 2).

Motivación	Global	Hombres	Mujeres	Sig.
Baja	58 (39,7%)	20/56 (35,7%)	38/90 (42,2%)	NS
Moderada	79 (54,1%)	32/56 (57,1%)	47/90 (52,2%)	
Alta	9 (6,2%)	4/56 (7,2%)	5/90 (5,6%)	

Tabla 5.15. Motivación para el abandono del tabaco, en función del sexo.

Reducción del consumo	Global	Hombres	Mujeres	Sig.
No	18 (12,3%)	7/56 (12,5%)	11/90 (12,2%)	NS
Sí	128 (87,7%)	49/56 (87,5%)	79/90 (87,8%)	

Tabla 5.16. Reducción del consumo en el Programa, en función del sexo.

Abstinencia continua	Global	Hombres	Mujeres	Sig.
No	82 (56,2%)	32/56 (57,1%)	50/90 (55,6%)	NS
Sí	64 (43,8%)	24/56 (42,9%)	40/90 (44,4%)	
Tiempos sobre la abstinencia (días)				
		Hombres	Mujeres	Sig.
Tiempo en conseguir la abstinencia		21,0 ± 20,1	39,4 ± 34,0	0,018
Tiempo en abstinencia continua (hasta el fin del Programa)		88,6 ± 53,1	97,4 ± 50,7	NS
Tiempo en abstinencia continua (hasta su última consulta)		56,8 ± 45,1	63,2 ± 40,3	NS

Tabla 5.17. Abstinencia continua del tabaco en el Programa, en función del sexo.

Fármaco		Global	Hombres	Mujeres	Sig.
T S N	Chicles 2 mg	57 (39,0%)	14/56 (25,0%)	43/90 (47,8%)	NS
	Chicles 4 mg	15 (10,3%)	8/56 (14,3%)	7/90 (7,8%)	
	Comps. chupar 2 mg	6 (4,1%)	2/56 (3,6%)	4/90 (4,4%)	
	Parches 10 mg	1 (0,7%)	0/56 (0,0%)	1/90 (1,1%)	
Bupropión	4 (2,8%)	2/56 (3,6%)	2/90 (2,2%)		
Vareniclina	24 (16,4%)	10/56 (17,8%)	14/90 (15,6%)		
Resto de fármacos	0 (0,0%)	0/56 (0,0%)	0/90 (0,0%)		
Ninguno	39 (26,7%)	20/56 (35,7%)	19/90 (21,1%)		

Tabla 5.18. Tratamiento inicial del tabaquismo, en función del sexo.

■ TSN, Terapia Sustitutiva con Nicotina.

Fármaco		Global	Hombres	Mujeres	Sig.
T	Chicles 2 mg	1 (0,7%)	0/56 (0,0%)	1/90 (1,1%)	NS
S	Chicles 4 mg	8 (5,5%)	2/56 (3,6%)	6/90 (6,7%)	
N	Comps. chupar 2 mg	4 (2,7%)	1/56 (1,8%)	3/90 (3,3%)	
	Vareniclina	1 (0,7%)	0/56 (0,0%)	1/90 (1,1%)	
	Ansiolíticos	2 (1,4%)	0/56 (0,0%)	2/90 (2,2%)	
	Resto de fármacos	0 (0,0%)	0/56 (0,0%)	0/90 (0,0%)	
	Ninguno	130 (89,0%)	53/56 (94,6%)	77/90 (85,6%)	

Tabla 5.19. Tratamiento alternativo del tabaquismo, en función del sexo.

■ TSN, Terapia Sustitutiva con Nicotina.

5.1.2.2.3. Tensión arterial: Hipertensión arterial y tratamiento antihipertensivo

Los hombres tenían una tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, ligeramente más alta que la de las mujeres (Tabla 5.20).

Tensión arterial	Hombres	Mujeres	Sig.
TAS (mmHg)	128,0 ± 13,4	120,9 ± 15,0	0,002
TAD (mmHg)	78,4 ± 9,3	74,6 ± 9,1	0,012

Tabla 5.20. Tensión arterial (sistólica y diastólica), en función del sexo.

Respecto a la clasificación de la ESH-ESC, la TA alta fue más frecuente en los hombres y la óptima en las mujeres (Tabla 5.21). El tratamiento antihipertensivo también fue más frecuente en los hombres [30,4% (17/56) frente a 16,7% (15/90); $p \leq 0,05$].

Además, los varones cumplían con más frecuencia el criterio de SM sobre la TA [60,7% (34/56) frente a 42,2% (38/90); $p = 0,030$] (Tabla 5.26).

Categoría	Global	Hombres	Mujeres	Sig.
Óptima	47 (32,2%)	10/56 (17,8%)	37/90 (41,1%)	0,028
Normal	37 (25,3%)	17/56 (30,4%)	20/90 (22,2%)	
Normal-alta	28 (19,2%)	12/56 (21,4%)	16/90 (17,8%)	
HTA	34 (23,3%)	17/56 (30,4%)	17/90 (18,9%)	
De grado 1	13 (8,9%)	9/56 (16,1%)	4/90 (4,5%)	
De grado 2	3 (2,1%)	1/56 (1,8%)	2/90 (2,2%)	
De grado 3	0 (0,0%)	0/56 (0,0%)	0/90 (0,0%)	
Sistólica aislada	18 (12,3%)	7/56 (12,5%)	11/90 (12,2%)	

Tabla 5.21. Clasificación ESH-ESC de la hipertensión arterial, en función del sexo.

5.1.2.3. VARIABLES BIOQUÍMICAS

5.1.2.3.1. Glucosa plasmática en ayunas: Diabetes mellitus y tratamiento antidiabético

Los hombres tenían una GPA ligeramente más alta que las mujeres ($92,8 \pm 21,4$ mg/dL frente a $87,4 \pm 18,3$ mg/dL; $p = 0,048$).

Respecto a la clasificación de la ADA, no existieron diferencias significativas en función del sexo (Tabla 5.22).

Categoría	Global	Hombres	Mujeres	Sig.
Normal	117 (80,1%)	43/56 (76,8%)	74/90 (82,2%)	NS
Prediabetes	22 (15,1%)	9/56 (16,1%)	13/90 (14,5%)	
Diabetes mellitus	7 (4,8%)	4/56 (7,1%)	3/90 (3,3%)	

Tabla 5.22. Clasificación ADA de la diabetes mellitus, en función del sexo.

No existieron diferencias significativas respecto a seguir tratamiento antidiabético [hombres: 8,9% (5/56); mujeres: 4,4% (4/90); NS]; ni sobre el cumplimiento del criterio de SM sobre la glucemia basal [hombres: 23,2% (13/56); mujeres: 20,0% (18/90); NS] (Tabla 5.26).

5.1.2.3.2. Triglicéridos, Colesterol-HDL y Colesterol total:

Dislipemia y tratamiento hipolipemiante

Los hombres tenían un nivel de TG más alto, y de cHDL más bajo, respecto a las mujeres (Tabla 5.23). Sin embargo, no hubo diferencias significativas, por sexo, en el nivel de CT; ni tampoco en la clasificación de la SEMERGEN-SEA (Tablas 5.23-24).

Variable	Hombres	Mujeres	Sig.
TG (mg/dL)	157,6 ± 98,5	115,5 ± 48,2	0,001
cHDL (mg/dL)	48,3 ± 11,0	59,9 ± 13,1	< 0,001
CT (mg/dL)	213,3 ± 38,0	218,0 ± 40,1	NS

Tabla 5.23. Triglicéridos, colesterol-HDL y colesterol total, en función del sexo.

Categoría	Global	Hombres	Mujeres	Sig.
Normocolesterolemia	49 (33,6%)	20/56 (35,7%)	29/90 (32,2%)	NS
HCT límite	49 (33,6%)	16/56 (28,6%)	33/90 (36,7%)	
HCT definida	30 (20,5%)	10/56 (17,8%)	20/90 (22,2%)	
Hipertrigliceridemia	3 (2,0%)	2/56 (3,6%)	1/90 (1,1%)	
Hiperlipemia mixta	15 (10,3%)	8/56 (14,3%)	7/90 (7,8%)	

Tabla 5.24. Clasificación SEMERGEN-SEA de las hiperlipemias, en función del sexo.

■ HCT, hipercolesterolemia.

Los hombres cumplían con más frecuencia el criterio de SM sobre los TG [42,9% (24/56) frente a 21,1% (19/90); $p = 0,005$] (Tabla 5.26). Sin embargo, no existieron diferencias respecto al cumplimiento del criterio de SM sobre el cHDL [hombres: 33,9% (19/56); mujeres: 32,2% (29/90); NS] (Tabla 5.26); ni tampoco respecto a seguir tratamiento hipolipemiante [hombres: 21,4% (12/56); mujeres: 16,7% (15/90); NS].

5.1.2.4. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

5.1.2.4.1. Peso, talla e índice de masa corporal

Los hombres tenían un peso significativamente superior ($83,0 \pm 11,0$ kg frente a $65,3 \pm 11,0$ kg; $p < 0,001$) y una altura ligeramente mayor ($1,7 \pm 0,1$ m frente a $1,6 \pm 0,1$ m; $p < 0,001$). El IMC fue también mayor en los hombres ($29,0 \pm 3,8$ kg/m² frente a $26,3 \pm 4,4$ kg/m²; $p < 0,001$).

Sobre las clasificaciones OMS/SEEDO, el normopeso fue más frecuente en mujeres (43,3% vs. 16,1%; $p \leq 0,002$), mientras que el sobrepeso y la obesidad fueron más frecuentes en hombres (48,2% vs. 34,5%, y 35,7% vs. 22,2%, respectivamente; $p \leq 0,006$) (Tabla 5.25).

Categoría	Global	Hombres	Mujeres	Sig.
Peso insuficiente	0 (0,0%)	0/56 (0,0%)	0/90 (0,0%)	$\leq 0,006$
Normopeso	48 (32,9%)	9/56 (16,1%)	39/90 (43,3%)	
Sobrepeso	58 (39,7%)	27/56 (48,2%)	31/90 (34,5%)	
Obesidad	40 (27,4%)	20/56 (35,7%)	20/90 (22,2%)	

Tabla 5.25. Clasificación de la obesidad (OMS/SEEDO), en función del sexo.

5.1.2.4.2. Perímetro de cintura

El PC fue significativamente mayor en los hombres ($96,0 \pm 10,0$ cm frente a $84,8 \pm 11,0$ cm; $p < 0,001$). El cumplimiento del criterio AHA-NHLBI de SM sobre el PC fue más frecuente en las mujeres [43,3% (39/90) frente a 25,0% (14/56); $p = 0,025$]; mientras que en el cumplimiento del criterio IDF no existieron diferencias (Tabla 5.26).

5.1.2.5. SÍNDROME METABÓLICO

Los hombres cumplían con más frecuencia los criterios de SM referentes a la TA y los TG; y las mujeres el criterio del PC de la AHA-NHLBI (Tabla 5.26). En el resto de criterios de SM no existieron diferencias (Tabla 5.26); ni tampoco en la prevalencia de SM, con ninguna de las dos definiciones (Tabla 5.27).

Criterio		Global	Hombres	Mujeres	Sig.
Tensión arterial		72 (49,3%)	34/56 (60,7%)	38/90 (42,2%)	0,030
Glucemia basal		31 (21,2%)	13/56 (23,2%)	18/90 (20,0%)	NS
Triglicéridos		43 (29,5%)	24/56 (42,9%)	19/90 (21,1%)	0,005
Colesterol-HDL		48 (32,9%)	19/56 (33,9%)	29/90 (32,2%)	NS
Perímetro de cintura	IDF	93 (63,7%)	35/56 (62,5%)	58/90 (64,4%)	NS
	AHA-NHLBI	53 (36,3%)	14/56 (25,0%)	39/90 (43,3%)	0,025

Tabla 5.26. Cumplimiento de los criterios de Síndrome Metabólico, por sexo.

Definición	Global	Hombres	Mujeres	Sig.
IDF	49 (33,6%)	21/56 (37,5%)	28/90 (31,1%)	NS
AHA-NHLBI	37 (25,3%)	14/56 (25,0%)	23/90 (25,6%)	NS

Tabla 5.27. Prevalencia del Síndrome Metabólico, en función del sexo.

5.1.3. ESTADÍSTICA INFERENCIAL (II): EDAD

La mediana de la edad (49 años) se utilizó para clasificar a los pacientes en dos grupos:

- ❑ Los de **edad igual o inferior a 49 años**, que eran **74 pacientes** (50,7%).
- ❑ Aquellos de **edad igual o superior a 50 años**, que eran **72 pacientes** (49,3%).

No analizamos el riesgo cardiovascular, por incluir la edad entre sus variables (funciones REGICOR y SCORE).

5.1.3.1. SEXO

Como se ha señalado previamente (Apartado 5.1.2.1), no existieron diferencias en la edad en función del sexo (hombres: $51,2 \pm 12,9$ años; mujeres: $47,9 \pm 10,4$ años; NS).

5.1.3.2. VARIABLES CLÍNICAS

5.1.3.2.1. VARIABLES REFERENTES AL HÁBITO TABÁQUICO

Como era de esperar, los pacientes de más edad fumaban desde hacía más años ($41,3 \pm 7,5$ años frente a $24,1 \pm 7,2$ años; $p < 0,001$) (Tabla 5.30). Como en su fórmula de cálculo se tienen en cuenta los años fumando, era previsible también que el índice paquetes-año fuese mayor en los pacientes de más edad ($36,8 \pm 22,9$ frente a $24,5 \pm 18,1$; $p < 0,001$) (Tabla 5.30).

En el resto de variables (edad de inicio del consumo, cigarrillos fumados al día, Fagerström y convivientes fumadores activos) no existieron diferencias significativas en función de la edad (Tabla 5.30).

En el test de Fagerström no solo no existieron diferencias, en función de la edad, en la puntuación total (Tabla 5.30), sino tampoco analizando cada pregunta por separado (Tabla 5.28), ni en la dependencia física obtenida a partir del test (Tabla 5.29).

Variable	Puntos	Global	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
Pregunta 1	0	44 (30,1%)	25/74 (33,8%)	19/72 (26,4%)	NS
	1	102 (69,9%)	49/74 (66,2%)	53/72 (73,6%)	
Pregunta 2	0	53 (36,3%)	26/74 (35,1%)	27/72 (37,5%)	NS
	1	93 (63,7%)	48/74 (64,9%)	45/72 (62,5%)	
Pregunta 3	0	124 (84,9%)	59/74 (79,7%)	65/72 (90,3%)	NS
	1	22 (15,1%)	15/74 (20,3%)	7/72 (9,7%)	
Pregunta 4	0	38 (26,0%)	16/74 (21,6%)	22/72 (30,6%)	NS
	1	76 (52,1%)	41/74 (55,4%)	35/72 (48,6%)	
	2	22 (15,1%)	12/74 (16,2%)	10/72 (13,9%)	
	3	10 (6,8%)	5/74 (6,8%)	5/72 (6,9%)	
Pregunta 5	0	23 (15,8%)	12/74 (16,2%)	11/72 (15,3%)	NS
	1	9 (6,2%)	6/74 (8,1%)	3/72 (4,2%)	
	2	71 (48,6%)	29/74 (39,2%)	42/72 (58,3%)	
	3	43 (29,4%)	27/74 (36,5%)	16/72 (22,2%)	
Pregunta 6	0	21 (14,4%)	11/74 (14,9%)	10/72 (13,9%)	NS
	1	125 (85,6%)	63/74 (85,1%)	62/72 (86,1%)	

Tabla 5.28. Test de Fagerström, en función de la edad (Véase anexo 1).

Dependencia	Global	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
Muy baja	12 (8,2%)	8/74 (10,8%)	4/72 (5,6%)	NS
Baja	23 (15,8%)	11/74 (14,9%)	12/72 (16,7%)	
Moderada	38 (26,0%)	15/74 (20,3%)	23/72 (31,9%)	
Alta	48 (32,9%)	26/74 (35,1%)	22/72 (30,5%)	
Extrema	25 (17,1%)	14/74 (18,9%)	11/72 (15,3%)	

Tabla 5.29. Dependencia física al tabaco, en función de la edad.

Variable	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
Edad de inicio en el consumo (años)	16,0 ± 2,7	17,2 ± 4,9	NS
Años fumando	24,1 ± 7,2	41,3 ± 7,5	< 0,001
Cigarrillos fumados diariamente	19,4 ± 11,9	17,9 ± 10,7	NS
Índice paquetes-año	24,5 ± 18,1	36,8 ± 22,9	< 0,001
Puntuación total en Test de Fagerström	5,4 ± 2,5	5,2 ± 2,2	NS
Convivientes fumadores activos	0,7 ± 0,7	0,5 ± 0,7	NS

Tabla 5.30. Variables referentes al hábito tabáquico, en función de la edad.

5.1.3.2.2. Programa de Deshabitación Tabáquica

Los más jóvenes estaban más predispuestos a dejar de fumar, siendo más frecuente que quisieran dejarlo durante el mes siguiente (77,0% vs. 59,7%; $p = 0,024$) (Tabla 5.32).

La puntuación total del test de Richmond fue mayor en los pacientes más jóvenes ($7,3 \pm 1,6$ puntos frente a $6,7 \pm 1,6$ puntos; $p = 0,039$). Atendiendo a las preguntas del test de Richmond, los de menor edad obtuvieron las puntuaciones más altas en la tercera pregunta (intención de dejarlo en las próximas dos semanas) con más frecuencia que aquellos más mayores (59,5% vs. 41,7%; $p = 0,036$) (Tabla 5.33).

En cuanto a la motivación para el abandono del tabaco, obtenida mediante el test de Richmond, los más jóvenes tenían con más frecuencia una motivación moderada-alta (68,9% vs. 51,4%; $p \leq 0,05$) (Tabla 5.34).

Asimismo, los más jóvenes lograron dejar de fumar con más frecuencia que los de más edad (52,7% vs. 34,7%; $p = 0,029$) (Tabla 5.36). Sin embargo, no existieron diferencias significativas, en función de la edad, en el tiempo que tardaron los pacientes en lograr la abstinencia, ni tampoco en el tiempo en abstinencia continua conseguido [tanto si consideramos el último día del Programa (04/05/2011) como fecha de alta, como si consideramos la última consulta de cada paciente como su fecha de alta] (Tabla 5.36).

En el resto de variables relacionadas con la deshabituación (tiempo máximo sin fumar previamente, reducción del consumo y tratamiento farmacológico) no existieron diferencias significativas en función de la edad (Tablas 5.31, 5.35 y 5.37-38).

Tiempo máximo sin fumar previamente	Global	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
0 días	23 (15,8%)	12/74 (16,2%)	11/72 (15,3%)	NS
1-30 días	49 (33,6%)	24/74 (32,4%)	25/72 (34,7%)	
31-90 días	20 (13,7%)	10/74 (13,5%)	10/72 (13,9%)	
91-180 días	14 (9,6%)	7/74 (9,5%)	7/72 (9,7%)	
181-365 días	17 (11,6%)	7/74 (9,5%)	10/72 (13,9%)	
1-3 años	16 (10,9%)	11/74 (14,8%)	5/72 (6,9%)	
3-5 años	1 (0,7%)	1/74 (1,4%)	0/72 (0,0%)	
> 5 años	6 (4,1%)	2/74 (2,7%)	4/72 (5,6%)	

Tabla 5.31. Tiempo máximo sin fumar previamente al Programa, por edad.

Fase de Prochaska y DiClemente	Global	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
Contemplativa	46 (31,5%)	17/74 (23,0%)	29/72 (40,3%)	0,024
De preparación	100 (68,5%)	57/74 (77,0%)	43/72 (59,7%)	

Tabla 5.32. Predisposición para dejar de fumar, en función de la edad.

Variable	Puntos	Global	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
Pregunta 1	0	0 (0,0%)	0/74 (0,0%)	0/72 (0,0%)	NS
	1	146 (100,0%)	74/74 (100,0%)	72/72 (100,0%)	
Pregunta 2	0	0 (0,0%)	0/74 (0,0%)	0/72 (0,0%)	NS
	1	4 (2,7%)	1/74 (1,3%)	3/72 (4,2%)	
	2	43 (29,5%)	23/74 (31,1%)	20/72 (27,8%)	
	3	99 (67,8%)	50/74 (67,6%)	49/72 (68,0%)	
Pregunta 3	0	25 (17,1%)	9/74 (12,1%)	16/72 (22,2%)	0,036
	1	47 (32,2%)	21/74 (28,4%)	26/72 (36,1%)	
	2	52 (35,6%)	31/74 (41,9%)	21/72 (29,2%)	
	3	22 (15,1%)	13/74 (17,6%)	9/72 (12,5%)	
Pregunta 4	0	1 (0,7%)	0/74 (0,0%)	1/72 (1,4%)	NS
	1	45 (30,8%)	19/74 (25,7%)	26/72 (36,1%)	
	2	73 (50,0%)	39/74 (52,7%)	34/72 (47,2%)	
	3	27 (18,5%)	16/74 (21,6%)	11/72 (15,3%)	

Tabla 5.33. Test de Richmond, en función de la edad (Véase anexo 2).

Motivación	Global	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
Baja	58 (39,7%)	23/74 (31,1%)	35/72 (48,6%)	≤ 0,05
Moderada	79 (54,1%)	46/74 (62,2%)	33/72 (45,8%)	
Alta	9 (6,2%)	5/74 (6,7%)	4/72 (5,6%)	

Tabla 5.34. Motivación para el abandono del tabaco, en función de la edad.

Reducción del consumo	Global	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
No	18 (12,3%)	11/74 (14,9%)	7/72 (9,7%)	NS
Sí	128 (87,7%)	63/74 (85,1%)	65/72 (90,3%)	

Tabla 5.35. Reducción del consumo en el Programa, en función de la edad.

Abstinencia continua	Global	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
No	82 (56,2%)	35/74 (47,3%)	47/72 (65,3%)	0,029
Sí	64 (43,8%)	39/74 (52,7%)	25/72 (34,7%)	
Tiempos sobre la abstinencia (días)				
		≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
Tiempo en conseguir la abstinencia		33,9 ± 29,7	30,3 ± 32,8	NS
Tiempo en abstinencia continua (hasta el fin del Programa)		97,2 ± 53,0	89,3 ± 49,4	NS
Tiempo en abstinencia continua (hasta su última consulta)		61,0 ± 45,0	60,6 ± 37,6	NS

Tabla 5.36. Abstinencia continua del tabaco en el Programa, en función de la edad.

Fármaco	Global	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.	
T S N	Chicles 2 mg	57 (39,0%)	25/74 (33,8%)	32/72 (44,4%)	NS
	Chicles 4 mg	15 (10,3%)	6/74 (8,1%)	9/72 (12,5%)	
	Comps. chupar 2 mg	6 (4,1%)	2/74 (2,7%)	4/72 (5,6%)	
	Parches 10 mg	1 (0,7%)	0/74 (0,0%)	1/72 (1,4%)	
Bupropión	4 (2,8%)	3/74 (4,0%)	1/72 (1,4%)		
Vareniclina	24 (16,4%)	17/74 (23,0%)	7/72 (9,7%)		
Resto de fármacos	0 (0,0%)	0/74 (0,0%)	0/72 (0,0%)		
Ninguno	39 (26,7%)	21/74 (28,4%)	18/72 (25,0%)		

Tabla 5.37. Tratamiento inicial del tabaquismo, en función de la edad.

■ TSN, Terapia Sustitutiva con Nicotina.

Fármaco		Global	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
T	Chicles 2 mg	1 (0,7%)	1/74 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NS
S	Chicles 4 mg	8 (5,5%)	3/74 (3,9%)	5/72 (6,9%)	
N	Comps. chupar 2 mg	4 (2,7%)	1/74 (1,4%)	3/72 (4,2%)	
	Vareniclina	1 (0,7%)	1/74 (1,4%)	0/72 (0,0%)	
	Ansiolíticos	2 (1,4%)	1/74 (1,4%)	1/72 (1,4%)	
	Resto de fármacos	0 (0,0%)	0/74 (0,0%)	0/72 (0,0%)	
	Ninguno	130 (89,0%)	67/74 (90,5%)	63/72 (87,5%)	

Tabla 5.38. Tratamiento alternativo del tabaquismo, en función de la edad.

■ TSN, Terapia Sustitutiva con Nicotina.

5.1.3.2.3. Tensión arterial: Hipertensión arterial y tratamiento antihipertensivo

Los pacientes de más edad tenían una tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, más alta (Tabla 5.39).

Tensión arterial	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
TAS (mmHg)	117,0 ± 12,0	130,4 ± 14,3	< 0,001
TAD (mmHg)	73,8 ± 9,8	78,4 ± 8,2	0,003

Tabla 5.39. Tensión arterial (sistólica y diastólica), en función de la edad.

Respecto a la clasificación de la ESH-ESC, la HTA fue más frecuente en los mayores de 49 años, sobre todo la sistólica aislada; mientras que la TA óptima lo fue en los más jóvenes (Tabla 5.40). El tratamiento antihipertensivo fue también, como cabía esperar, más frecuente en los más mayores [33,3% (24/72) frente a 10,8% (8/74); $p = 0,001$].

Además, en los más mayores fue más frecuente el cumplimiento del criterio de SM sobre la tensión arterial (68,1% frente a 31,1%; $p < 0,001$) (Tabla 5.45).

Categoría	Global	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
Óptima	47 (32,2%)	36/74 (48,6%)	11/72 (15,3%)	< 0,001
Normal	37 (25,3%)	18/74 (24,3%)	19/72 (26,4%)	
Normal-alta	28 (19,2%)	13/74 (17,6%)	15/72 (20,8%)	
HTA	34 (23,3%)	7/74 (9,5%)	27/72 (37,5%)	
De grado 1	13 (8,9%)	6/74 (8,1%)	7/72 (9,7%)	
De grado 2	3 (2,1%)	1/74 (1,4%)	2/72 (2,8%)	
De grado 3	0 (0,0%)	0/74 (0,0%)	0/72 (0,0%)	
Sistólica aislada	18 (12,3%)	0/74 (0,0%)	18/72 (25,0%)	

Tabla 5.40. Clasificación ESH-ESC de la hipertensión arterial, en función de la edad.

5.1.3.3. VARIABLES BIOQUÍMICAS

5.1.3.3.1. Glucosa plasmática en ayunas: Diabetes mellitus y tratamiento antidiabético

Los pacientes más mayores tenían una glucosa plasmática basal más alta ($94,7 \pm 22,6$ mg/dL frente a $84,3 \pm 14,6$ mg/dL; $p = 0,001$).

Sobre la clasificación de la ADA, las cifras de GPA en rango no normal (prediabetes y DM) fueron más frecuentes en los pacientes mayores de 49 años (29,2% frente a 10,8%; $p = 0,005$) (Tabla 5.41). No existieron diferencias estadísticamente significativas (sí una tendencia), respecto a seguir tratamiento antidiabético [≤ 49 años: 2,7% (2/74); ≥ 50 años: 9,7% (7/72); NS].

Además, los mayores de 49 años cumplían con más frecuencia el criterio de SM sobre la GPA (31,9% frente a 10,8%; $p = 0,002$) (Tabla 5.45).

Categoría	Global	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
Normal	117 (80,1%)	66/74 (89,2%)	51/72 (70,8%)	0,005
Prediabetes	22 (15,1%)	7/74 (9,5%)	15/72 (20,9%)	
Diabetes mellitus	7 (4,8%)	1/74 (1,3%)	6/72 (8,3%)	

Tabla 5.41. Clasificación ADA de la diabetes mellitus, en función de la edad.

5.1.3.3.2. Triglicéridos, Colesterol-HDL y Colesterol total:

Dislipemia y tratamiento hipolipemiante

No existieron diferencias significativas, por edad, en el nivel de TG ni de cHDL ni de CT (Tabla 5.42); ni tampoco en la clasificación de la SEMERGEN-SEA (Tabla 5.43).

Variable	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
TG (mg/dL)	132,0 ± 90,8	130,9 ± 52,8	NS
cHDL (mg/dL)	54,8 ± 13,3	56,1 ± 13,8	NS
CT (mg/dL)	212,5 ± 38,2	220,1 ± 40,2	NS

Tabla 5.42. Triglicéridos, colesterol-HDL y colesterol total, en función de la edad.

Categoría	Global	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
Normocolesterolemia	49 (33,6%)	28/74 (37,8%)	21/72 (29,2%)	NS
HCT límite	49 (33,6%)	26/74 (35,2%)	23/72 (31,9%)	
HCT definida	30 (20,5%)	12/74 (16,2%)	18/72 (25,0%)	
Hipertrigliceridemia	3 (2,0%)	0/74 (0,0%)	3/72 (4,2%)	
Hiperlipemia mixta	15 (10,3%)	8/74 (10,8%)	7/72 (9,7%)	

Tabla 5.43. Clasificación SEMERGEN-SEA de las hiperlipemias, por edad.

■ HCT, hipercolesterolemia.

Existió una tendencia no significativa a que los más mayores seguían tratamiento hipolipemiente con más frecuencia que los más jóvenes [25,0% (18/72) frente a 12,2% (9/74); NS]. No hubo diferencias significativas respecto al cumplimiento del criterio de SM sobre los TG [≤ 49 años: 31,1% (23/74); ≥ 50 años: 27,8% (20/72); NS], ni sobre el cHDL [≤ 49 años: 32,4% (24/74); ≥ 50 años: 33,3% (24/72); NS] (Tabla 5.45).

5.1.3.4. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

5.1.3.4.1. Peso, talla e índice de masa corporal

No existieron diferencias significativas en cuanto al peso (≤ 49 años: $72,4 \pm 15,3$ kg; ≥ 50 años: $71,7 \pm 12,5$ kg; NS). Sin embargo, los más jóvenes tenían una altura ligeramente superior ($1,7 \pm 0,1$ m frente a $1,6 \pm 0,1$ m; $p = 0,001$). El IMC fue mayor en los que tenían más de 49 años ($28,1 \pm 4,1$ kg/m² frente a $26,6 \pm 4,5$ kg/m²; $p = 0,045$).

Respecto a las clasificaciones OMS/SEEDO, no existieron diferencias significativas en función de la edad (Tabla 5.44).

Categoría	Global	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
Peso insuficiente	0 (0,0%)	0/74 (0,0%)	0/72 (0,0%)	NS
Normopeso	48 (32,9%)	28/74 (37,8%)	20/72 (27,8%)	
Sobrepeso	58 (39,7%)	29/74 (39,2%)	29/72 (40,3%)	
Obesidad	40 (27,4%)	17/74 (23,0%)	23/72 (31,9%)	

Tabla 5.44. Clasificación de la obesidad (OMS/SEEDO), en función de la edad.

5.1.3.4.2. Perímetro de cintura

El PC fue mayor en los que tenían más de 49 años ($92,0 \pm 11,4$ cm frente a $86,3 \pm 11,8$ cm; $p = 0,004$). El cumplimiento de los criterios IDF y AHA-NHLBI de Síndrome Metabólico sobre el PC fue más frecuente en los más mayores [IDF: 72,2% frente a 55,4% ($p = 0,035$); AHA-NHLBI: 45,8% frente a 27,0% ($p = 0,018$)] (Tabla 5.45).

5.1.3.5. SÍNDROME METABÓLICO

Los más mayores cumplían con más frecuencia los criterios de SM sobre la TA, GPA y PC. Sin embargo, no hubo diferencias significativas por edad en el cumplimiento de los criterios de los lípidos (Tabla 5.45). La prevalencia del SM fue más alta en los de mayor edad, pero la significación estadística solo se alcanzó con la definición de la IDF (con la de la AHA-NHLBI se quedó en una tendencia) (Tabla 5.46).

Criterio		Global	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
Tensión arterial		72 (49,3%)	23/74 (31,1%)	49/72 (68,1%)	< 0,001
Glucemia basal		31 (21,2%)	8/74 (10,8%)	23/72 (31,9%)	0,002
Triglicéridos		43 (29,5%)	23/74 (31,1%)	20/72 (27,8%)	NS
Colesterol-HDL		48 (32,9%)	24/74 (32,4%)	24/72 (33,3%)	NS
Perímetro de cintura	IDF	93 (63,7%)	41/74 (55,4%)	52/72 (72,2%)	0,035
	AHA-NHLBI	53 (36,3%)	20/74 (27,0%)	33/72 (45,8%)	0,018

Tabla 5.45. Cumplimiento de los criterios de Síndrome Metabólico, por edad.

Definición	Global	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
IDF	49 (33,6%)	17/74 (23,0%)	32/72 (44,4%)	0,006
AHA-NHLBI	37 (25,3%)	14/74 (18,9%)	23/72 (31,9%)	NS

Tabla 5.46. Prevalencia del Síndrome Metabólico, en función de la edad.

5.1.4. ESTADÍSTICA INFERENCIAL (III): SÍNDROME METABÓLICO

Además de por sexo y por edad, analizamos las variables en estudio en función de la presencia o no de Síndrome Metabólico (SM) conforme a la *International Diabetes Federation (IDF)* [**No SM: 97 pacientes** (66,4%); **SM: 49 pacientes** (33,6%)]. Escogimos la definición de la IDF, en lugar de la de la AHA-NHLBI, para realizar una mejor inferencia; ya que era mayor el número de pacientes diagnosticados de SM (49 frente a 37).

Excluimos de este análisis las variables TA, GPA, TG, cHDL y PC, puesto que forman parte de las propias definiciones del síndrome metabólico (IDF y AHA-NHLBI). Tampoco analizamos el riesgo cardiovascular (REGICOR, SCORE) en función del síndrome metabólico, ya que ambos tienen variables en común (TA, DM/GPA, cHDL).

5.1.4.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

Como anteriormente se ha indicado (Apartados 5.1.2.5 y 5.1.3.5), no existieron diferencias estadísticamente significativas en el diagnóstico de SM (definición IDF) en función del sexo [hombres: 37,5% (21/56); mujeres: 31,1% (28/90); NS]; pero sí en función de la edad [≤ 49 años: 23,0% (17/74); ≥ 50 años: 44,4% (32/72); $p = 0,006$].

5.1.4.2. VARIABLES CLÍNICAS

5.1.4.2.1. Variables referentes al hábito tabáquico

Los pacientes con SM fumaban desde hacía más años. En el resto de variables (edad de inicio del consumo, cig./día, índice paquetes-año, puntuación total en el Fagerström y convivientes fumadores activos) no existieron diferencias significativas (Tabla 5.49).

En el test de Fagerström no solo no hubo diferencias en la puntuación total (Tabla 5.49), sino tampoco analizando cada pregunta por separado, excepto en la sexta: Aquellos con SM, con más frecuencia que el resto, fumaban aun estando enfermos (Tabla 5.47).

Tampoco las hubo en los grados de dependencia obtenidos a partir del test (Tabla 5.48).

Variable	Puntos	Global	No SM	SM	Sig.
Pregunta 1	0	44 (30,1%)	31/97 (32,0%)	13/49 (26,5%)	NS
	1	102 (69,9%)	66/97 (68,0%)	36/49 (73,5%)	
Pregunta 2	0	53 (36,3%)	31/97 (32,0%)	22/49 (44,9%)	NS
	1	93 (63,7%)	66/97 (68,0%)	27/49 (55,1%)	
Pregunta 3	0	124 (84,9%)	81/97 (83,5%)	43/49 (87,8%)	NS
	1	22 (15,1%)	16/97 (16,5%)	6/49 (12,2%)	
Pregunta 4	0	38 (26,0%)	24/97 (24,7%)	14/49 (28,6%)	NS
	1	76 (52,1%)	54/97 (55,7%)	22/49 (44,9%)	
	2	22 (15,1%)	14/97 (14,4%)	8/49 (16,3%)	
	3	10 (6,8%)	5/97 (5,2%)	5/49 (10,2%)	
Pregunta 5	0	23 (15,8%)	17/97 (17,5%)	6/49 (12,2%)	NS
	1	9 (6,2%)	6/97 (6,2%)	3/49 (6,1%)	
	2	71 (48,6%)	40/97 (41,2%)	31/49 (63,3%)	
	3	43 (29,4%)	34/97 (35,1%)	9/49 (18,4%)	
Pregunta 6	0	21 (14,4%)	18/97 (18,6%)	3/49 (6,1%)	0,043
	1	125 (85,6%)	79/97 (81,4%)	46/49 (93,9%)	

Tabla 5.47. Test de Fagerström (Anexo 1), en función del Síndrome Metabólico (SM).

Dependencia	Global	No SM	SM	Sig.
Muy baja	12 (8,2%)	9/97 (9,3%)	3/49 (6,1%)	NS
Baja	23 (15,8%)	17/97 (17,5%)	6/49 (12,3%)	
Moderada	38 (26,0%)	20/97 (20,6%)	18/49 (36,7%)	
Alta	48 (32,9%)	35/97 (36,1%)	13/49 (26,5%)	
Extrema	25 (17,1%)	16/97 (16,5%)	9/49 (18,4%)	

Tabla 5.48. Dependencia física al tabaco, en función del Síndrome Metabólico (SM).

Variable	No SM	SM	Sig.
Edad de inicio en el consumo (años)	16,2 ± 2,9	17,4 ± 5,5	NS
Años fumando	30,3 ± 11,4	37,1 ± 9,8	0,001
Cigarrillos fumados diariamente	18,3 ± 11,4	19,4 ± 11,1	NS
Índice paquetes-año	28,4 ± 21,3	34,8 ± 21,4	NS
Puntuación total en Test de Fagerström	5,3 ± 2,4	5,3 ± 2,3	NS
Convivientes fumadores activos	0,7 ± 0,7	0,5 ± 0,6	NS

Tabla 5.49. Variables referentes al hábito tabáquico, por Síndrome Metabólico (SM).

5.1.4.2.2. Programa de Deshabitación Tabáquica

Los pacientes con SM permanecieron sin fumar entre uno y seis meses, antes de empezar en el Programa, con más frecuencia que los otros (32,7% vs. 18,6%; $p \leq 0,05$); los cuales lo hicieron con mayor frecuencia por un tiempo igual o superior a un año (21,6% vs. 4,0%; $p \leq 0,05$) (Tabla 5.50).

Además, aquellos sin SM se encontraban más predispuestos a abandonar su dependencia (Tabla 5.51); y tenían una puntuación total más alta en el test de Richmond ($7,3 \pm 1,5$ puntos frente a $6,5 \pm 1,7$ puntos; $p = 0,008$).

Analizando cada pregunta del Richmond por separado, los pacientes sin SM estaban más motivados a dejar el tabaco completamente en un período de dos semanas, ya que obtuvieron con más frecuencia 2-3 puntos en la tercera pregunta; en cambio, fue más frecuente, en aquellos con SM, el negarse en rotundo (0 puntos). No hubo diferencias significativas en el resto de preguntas (Tabla 5.52).

En cuanto a los grados de motivación para el abandono del tabaco, obtenida mediante el Richmond, los pacientes con SM tenían con mayor frecuencia baja motivación (Tabla 5.53).

Existió una tendencia (no significativa) a que los pacientes sin SM que dejaron de fumar estuvieron en abstinencia continua más días, si contamos como fecha de alta el fin del Programa (04/05/2011). En las otras variables sobre la abstinencia no hubo diferencias significativas por SM, ni tampoco en la reducción del consumo (Tablas 5.54-55). Tampoco las hubo con respecto al tratamiento farmacológico (Tablas 5.56-57).

Tiempo máximo sin fumar previamente	Global	No SM	SM	Sig.
0 días	23 (15,8%)	15/97 (15,5%)	8/49 (16,3%)	≤ 0,05
1-30 días	49 (33,6%)	32/97 (33,0%)	17/49 (34,7%)	
31-90 días	20 (13,7%)	10/97 (10,3%)	10/49 (20,4%)	
91-180 días	14 (9,6%)	8/97 (8,3%)	6/49 (12,3%)	
181-365 días	17 (11,6%)	11/97 (11,3%)	6/49 (12,3%)	
1-3 años	16 (10,9%)	14/97 (14,4%)	2/49 (4,0%)	
3-5 años	1 (0,7%)	1/97 (1,0%)	0/49 (0,0%)	
> 5 años	6 (4,1%)	6/97 (6,2%)	0/49 (0,0%)	

Tabla 5.50. Tiempo máximo sin fumar previamente al Programa, en función del Síndrome Metabólico (SM).

Fase de Prochaska y DiClemente	Global	No SM	SM	Sig.
Contemplativa	46 (31,5%)	25/97 (25,8%)	21/49 (42,9%)	0,036
De preparación	100 (68,5%)	72/97 (74,2%)	28/49 (57,1%)	

Tabla 5.51. Predisposición para dejar de fumar, por Síndrome Metabólico (SM).

Variable	Puntos	Global	No SM	SM	Sig.
Pregunta 1	0	0 (0,0%)	0/97 (0,0%)	0/49 (0,0%)	NS
	1	146 (100,0%)	97/97 (100,0%)	49/49 (100,0%)	
Pregunta 2	0	0 (0,0%)	0/97 (0,0%)	0/49 (0,0%)	NS
	1	4 (2,7%)	1/97 (1,0%)	3/49 (6,1%)	
	2	43 (29,5%)	30/97 (30,9%)	13/49 (26,5%)	
	3	99 (67,8%)	66/97 (68,1%)	33/49 (67,4%)	
Pregunta 3	0	25 (17,1%)	10/97 (10,3%)	15/49 (30,6%)	0,002
	1	47 (32,2%)	30/97 (30,9%)	17/49 (34,7%)	
	2	52 (35,6%)	40/97 (41,2%)	12/49 (24,5%)	
	3	22 (15,1%)	17/97 (17,6%)	5/49 (10,2%)	
Pregunta 4	0	1 (0,7%)	1/97 (1,0%)	0/49 (0,0%)	NS
	1	45 (30,8%)	28/97 (28,9%)	17/49 (34,7%)	
	2	73 (50,0%)	46/97 (47,4%)	27/49 (55,1%)	
	3	27 (18,5%)	22/97 (22,7%)	5/49 (10,2%)	

Tabla 5.52. Test de Richmond (Anexo 2), en función del Síndrome Metabólico (SM).

Motivación	Global	No SM	SM	Sig.
Baja	58 (39,7%)	31/97 (32,0%)	27/49 (55,1%)	0,011
Moderada	79 (54,1%)	59/97 (60,8%)	20/49 (40,8%)	
Alta	9 (6,2%)	7/97 (7,2%)	2/49 (4,1%)	

Tabla 5.53. Motivación para el abandono del tabaco, por Síndrome Metabólico (SM).

Reducción del consumo	Global	No SM	SM	Sig.
No	18 (12,3%)	12/97 (12,4%)	6/49 (12,2%)	NS
Sí	128 (87,7%)	85/97 (87,6%)	43/49 (87,8%)	

Tabla 5.54. Reducción del consumo en el Programa, por Síndrome Metabólico (SM).

Abstinencia continua	Global	No SM	SM	Sig.
No	82 (56,2%)	50/97 (51,5%)	32/49 (65,3%)	NS
Sí	64 (43,8%)	47/97 (48,5%)	17/49 (34,7%)	
Tiempos sobre la abstinencia (días)				
		No SM	SM	Sig.
Tiempo en conseguir la abstinencia		32,0 ± 29,4	33,7 ± 35,0	NS
Tiempo en abstinencia continua (hasta el fin del Programa)		101,2 ± 51,9	74,7 ± 45,8	NS
Tiempo en abstinencia continua (hasta su última consulta)		63,7 ± 44,6	52,9 ± 33,3	NS

Tabla 5.55. Abstinencia continua del tabaco en el Programa, en función del Síndrome Metabólico (SM).

Fármaco		Global	No SM	SM	Sig.
T S N	Chicles 2 mg	57 (39,0%)	43/97 (44,3%)	14/49 (28,6%)	NS
	Chicles 4 mg	15 (10,3%)	6/97 (6,2%)	9/49 (18,4%)	
	Comps. chupar 2 mg	6 (4,1%)	5/97 (5,2%)	1/49 (2,0%)	
	Parches 10 mg	1 (0,7%)	0/97 (0,0%)	1/49 (2,0%)	
	Bupropión	4 (2,8%)	3/97 (3,1%)	1/49 (2,0%)	
	Vareniclina	24 (16,4%)	17/97 (17,5%)	7/49 (14,3%)	
	Resto de fármacos	0 (0,0%)	0/97 (0,0%)	0/49 (0,0%)	
	Ninguno	39 (26,7%)	23/97 (23,7%)	16/49 (32,7%)	

Tabla 5.56. Tratamiento inicial del tabaquismo, por Síndrome Metabólico (SM).

■ TSN, Terapia Sustitutiva con Nicotina.

Fármaco		Global	No SM	SM	Sig.
T	Chicles 2 mg	1 (0,7%)	1/97 (1,0%)	0/49 (0,0%)	NS
S	Chicles 4 mg	8 (5,5%)	3/97 (3,1%)	5/49 (10,2%)	
N	Comps. chupar 2 mg	4 (2,7%)	4/97 (4,2%)	0/49 (0,0%)	
	Vareniclina	1 (0,7%)	1/97 (1,0%)	0/49 (0,0%)	
	Ansiolíticos	2 (1,4%)	1/97 (1,0%)	1/49 (2,0%)	
	Resto de fármacos	0 (0,0%)	0/97 (0,0%)	0/49 (0,0%)	
	Ninguno	130 (89,0%)	87/97 (89,7%)	43/49 (87,8%)	

Tabla 5.57. Tratamiento alternativo del tabaquismo, por Síndrome Metabólico (SM).

■ TSM, Terapia Sustitutiva con Nicotina.

5.1.4.3. VARIABLES BIOQUÍMICAS

No hubo diferencias significativas, en función del SM, en el nivel de **colesterol total** de los pacientes (No SM: $213,9 \pm 38,9$ mg/dL; SM: $220,9 \pm 39,9$ mg/dL; NS).

5.1.4.4. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Los pacientes con SM tenían un **peso** superior ($78,5 \pm 13,1$ kg frente a $68,8 \pm 13,3$ kg; $p < 0,001$); y también un **IMC** mayor ($30,3 \pm 4,0$ kg/m² frente a $25,9 \pm 3,8$ kg/m²; $p < 0,001$). No hubo diferencias en cuanto a la **talla** (No SM y SM: $1,6 \pm 0,1$ m; NS).

Respecto a las clasificaciones OMS/SEEDO, el normopeso fue más frecuente en los pacientes sin SM; mientras que en aquellos con SM lo fue la obesidad (Tabla 5.58).

Categoría	Global	No SM	SM	Sig.
Peso insuficiente	0 (0,0%)	0/97 (0,0%)	0/49 (0,0%)	< 0,001
Normopeso	48 (32,9%)	44/97 (45,4%)	4/49 (8,2%)	
Sobrepeso	58 (39,7%)	38/97 (39,2%)	20/49 (40,8%)	
Obesidad	40 (27,4%)	15/97 (15,4%)	25/49 (51,0%)	

Tabla 5.58. Clasificación de la obesidad (OMS/SEEDO), por Síndrome Metabólico.

5.1.5. ESTADÍSTICA INFERENCIAL (IV): CONSUMO DIARIO DE CIGARRILLOS

Para el análisis de las variables estudiadas en función del consumo diario de tabaco, utilizamos el límite de 20 cigarrillos/día para clasificar a los pacientes en dos grupos:

- ❑ **Fumadores leves-moderados**: Los que consumían diariamente 20 cigarrillos o menos, que eran **114 pacientes** (78,1%).
- ❑ **Grandes fumadores**: Aquellos que consumían más de 20 cigarrillos al día, que eran **32 pacientes** (21,9%).

Este límite se basa en el test de Fagerström, que valora la dependencia en función del consumo en su cuarta pregunta (Véase anexo 1). Además, el límite coincide con la mediana de la variable (Apartado 5.1.1.2.1.c).

Excluimos de este análisis el índice paquetes-año, la puntuación total en el test de Fagerström, y las preguntas 2 y 4 de dicho test (Anexo 1); ya que por definición tienen en cuenta el consumo de cigarrillos. También se excluyó la dependencia física al tabaco, puesto que se obtiene a partir de la puntuación total en el cuestionario de Fagerström.

Por último, aunque la presencia o no de tabaquismo se incluye dentro de la valoración del riesgo cardiovascular según las escalas REGICOR y SCORE, analizamos el riesgo cardiovascular en nuestra muestra porque, al estar formada solo por fumadores, era interesante ver si se relacionaba con la cantidad de cigarrillos fumados diariamente.

5.1.5.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

Como ya se ha señalado (Apartados 5.1.2.2.1 y 5.1.3.2.1), no existieron diferencias significativas en el consumo diario de cigarrillos en función del sexo (hombres: $20,0 \pm 14,5$ cigarrillos; mujeres: $17,8 \pm 8,7$ cigarrillos; NS); ni tampoco en función de la edad (≤ 49 años: $19,4 \pm 11,9$ cigarrillos; ≥ 50 años: $17,9 \pm 10,7$ cigarrillos; NS).

5.1.5.2. VARIABLES CLÍNICAS

5.1.5.2.1. Variables referentes al hábito tabáquico

Atendiendo a las preguntas del test de Fagerström (excluidas la 2 y la 4), aquellos con un consumo más bajo, con mayor frecuencia que los grandes fumadores, no encontraban dificultad para no fumar en lugares donde hacerlo estaba prohibido y, además, esperaban más tiempo para consumir el primer cigarrillo del día (Tabla 5.59). Por otro lado, tenían una media de convivientes fumadores activos significativamente más baja (Tabla 5.60).

En el resto de variables (preguntas 1 y 6 del Fagerström, edad de inicio en el consumo y número de años fumando) no existieron diferencias estadísticamente significativas en función del consumo diario de cigarrillos (Tablas 5.59-60).

Variable	Puntos	Global	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
Pregunta 1	0	44 (30,1%)	37/114 (32,5%)	7/32 (21,9%)	NS
	1	102 (69,9%)	77/114 (67,5%)	25/32 (78,1%)	
Pregunta 3	0	124 (84,9%)	103/114 (90,4%)	21/32 (65,6%)	0,001
	1	22 (15,1%)	11/114 (9,6%)	11/32 (34,4%)	
Pregunta 5	0	23 (15,8%)	22/114 (19,3%)	1/32 (3,1%)	< 0,001
	1	9 (6,2%)	9/114 (7,9%)	0/32 (0,0%)	
	2	71 (48,6%)	58/114 (50,9%)	13/32 (40,6%)	
	3	43 (29,4%)	25/114 (21,9%)	18/32 (56,3%)	
Pregunta 6	0	21 (14,4%)	19/114 (16,7%)	2/32 (6,2%)	NS
	1	125 (85,6%)	95/114 (83,3%)	30/32 (93,8%)	

Tabla 5.59. Test de Fagerström (excluidas preguntas 2 y 4; véase anexo 1),
en función del consumo diario de cigarrillos.

Variable	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
Edad de inicio en el consumo (años)	16,8 ± 4,1	15,8 ± 3,4	NS
Años fumando	32,3 ± 12,1	33,8 ± 8,4	NS
Convivientes fumadores activos	0,5 ± 0,7	0,8 ± 0,6	0,047

Tabla 5.60. Variables referentes al hábito tabáquico, por consumo diario de cigarrillos.

5.1.5.2.2. Programa de Deshabitación Tabáquica

El grupo de fumadores leves-moderados consiguió reducir su consumo gracias al Programa con más frecuencia que el de los grandes fumadores [91,2% (104/114) frente a 75,0% (24/32); $p = 0,028$] (Tabla 5.65). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables relacionadas con la abstinencia (Tabla 5.66).

En cuanto al tratamiento farmacológico inicial del tabaquismo, los chicles de nicotina de 2 mg se emplearon con más frecuencia en el grupo de fumadores leves-moderados (47,4% vs. 9,4%; $p < 0,001$); mientras que los de 4 mg y la vareniclina se prescribieron más frecuentemente en el de los grandes fumadores (Tabla 5.67).

No existieron diferencias estadísticamente significativas, en función del consumo, en el resto de variables relacionadas con la deshabitación (tiempo máximo sin fumar previamente, Prochaska, Richmond y farmacoterapia alternativa) (Tablas 5.61-64 y 5.68).

En el test de Richmond no solo no hubo diferencias por consumo en la puntuación total (≤ 20 cig.: $7,0 \pm 1,6$ puntos; > 20 cig.: $7,1 \pm 1,5$ puntos; NS), sino tampoco analizando cada pregunta por separado (Tabla 5.63), ni en la motivación para el abandono obtenida a partir del test (Tabla 5.64).

Tiempo máximo sin fumar previamente	Global	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
0 días	23 (15,8%)	14/114 (12,3%)	9/32 (28,1%)	NS
1-30 días	49 (33,6%)	40/114 (35,1%)	9/32 (28,1%)	
31-90 días	20 (13,7%)	16/114 (14,0%)	4/32 (12,5%)	
91-180 días	14 (9,6%)	11/114 (9,6%)	3/32 (9,4%)	
181-365 días	17 (11,6%)	13/114 (11,4%)	4/32 (12,5%)	
1-3 años	16 (10,9%)	14/114 (12,3%)	2/32 (6,3%)	
3-5 años	1 (0,7%)	0/114 (0,0%)	1/32 (3,1%)	
> 5 años	6 (4,1%)	6/114 (5,3%)	0/32 (0,0%)	

Tabla 5.61. Tiempo máximo sin fumar previamente al Programa, en función del consumo diario de cigarrillos.

Fase de Prochaska y DiClemente	Global	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
Contemplativa	46 (31,5%)	33/114 (28,9%)	13/32 (40,6%)	NS
De preparación	100 (68,5%)	81/114 (71,1%)	19/32 (59,4%)	

Tabla 5.62. Predisposición para dejar de fumar, por consumo diario de cigarrillos.

Variable	Puntos	Global	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
Pregunta 1	0	0 (0,0%)	0/114 (0,0%)	0/32 (0,0%)	NS
	1	146 (100,0%)	114/114 (100,0%)	32/32 (100,0%)	
Pregunta 2	0	0 (0,0%)	0/114 (0,0%)	0/32 (0,0%)	NS
	1	4 (2,7%)	4/114 (3,5%)	0/32 (0,0%)	
	2	43 (29,5%)	35/114 (30,7%)	8/32 (25,0%)	
	3	99 (67,8%)	75/114 (65,8%)	24/32 (75,0%)	
Pregunta 3	0	25 (17,1%)	16/114 (14,0%)	9/32 (28,1%)	NS
	1	47 (32,2%)	38/114 (33,4%)	9/32 (28,1%)	
	2	52 (35,6%)	44/114 (38,6%)	8/32 (25,0%)	
	3	22 (15,1%)	16/114 (14,0%)	6/32 (18,8%)	
Pregunta 4	0	1 (0,7%)	1/114 (0,9%)	0/32 (0,0%)	NS
	1	45 (30,8%)	38/114 (33,3%)	7/32 (21,9%)	
	2	73 (50,0%)	54/114 (47,4%)	19/32 (59,3%)	
	3	27 (18,5%)	21/114 (18,4%)	6/32 (18,8%)	

Tabla 5.63. Test de Richmond, por consumo diario de cigarrillos (Véase anexo 2).

Motivación	Global	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
Baja	58 (39,7%)	45/114 (39,5%)	13/32 (40,6%)	NS
Moderada	79 (54,1%)	61/114 (53,5%)	18/32 (56,3%)	
Alta	9 (6,2%)	8/114 (7,0%)	1/32 (3,1%)	

Tabla 5.64. Motivación para el abandono del tabaco, por consumo diario de cigarrillos.

Reducción del consumo	Global	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
No	18 (12,3%)	10/114 (8,8%)	8/32 (25,0%)	0,028
Sí	128 (87,7%)	104/114 (91,2%)	24/32 (75,0%)	

Tabla 5.65. Reducción del consumo en el Programa,
en función del número de cigarrillos fumados diariamente.

Abstinencia continua	Global	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
No	82 (56,2%)	60/114 (52,6%)	22/32 (68,8%)	NS
Sí	64 (43,8%)	54/114 (47,4%)	10/32 (31,2%)	
Tiempos sobre la abstinencia (días)				
		≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
Tiempo en conseguir la abstinencia		31,6 ± 30,5	37,2 ± 32,8	NS
Tiempo en abstinencia continua (hasta el fin del Programa)		95,6 ± 51,1	86,1 ± 55,3	NS
Tiempo en abstinencia continua (hasta su última consulta)		59,8 ± 40,9	66,1 ± 49,1	NS

Tabla 5.66. Abstinencia continua del tabaco en el Programa, en función del consumo diario de cigarrillos.

Fármaco		Global	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
T S N	Chicles 2 mg	57 (39,0%)	54/114 (47,4%)	3/32 (9,4%)	< 0,001
	Chicles 4 mg	15 (10,3%)	7/114 (6,1%)	8/32 (25,0%)	
	Comps. chupar 2 mg	6 (4,1%)	2/114 (1,8%)	4/32 (12,5%)	
	Parches 10 mg	1 (0,7%)	1/114 (0,8%)	0/32 (0,0%)	
	Bupropión	4 (2,8%)	4/114 (3,5%)	0/32 (0,0%)	
	Vareniclina	24 (16,4%)	15/114 (13,2%)	9/32 (28,1%)	
	Resto de fármacos	0 (0,0%)	0/114 (0,0%)	0/32 (0,0%)	
	Ninguno	39 (26,7%)	31/114 (27,2%)	8/32 (25,0%)	

Tabla 5.67. Tratamiento inicial del tabaquismo, por consumo diario de cigarrillos.

■ TSN, Terapia Sustitutiva con Nicotina.

Fármaco		Global	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
T	Chicles 2 mg	1 (0,7%)	0/114 (0,0%)	1/32 (3,1%)	NS
S	Chicles 4 mg	8 (5,5%)	6/114 (5,2%)	2/32 (6,3%)	
N	Comps. chupar 2 mg	4 (2,7%)	4/114 (3,5%)	0/32 (0,0%)	
	Vareniclina	1 (0,7%)	1/114 (0,9%)	0/32 (0,0%)	
	Ansiolíticos	2 (1,4%)	1/114 (0,9%)	1/32 (3,1%)	
	Resto de fármacos	0 (0,0%)	0/114 (0,0%)	0/32 (0,0%)	
	Ninguno	130 (89,0%)	102/114 (89,5%)	28/32 (87,5%)	

Tabla 5.68. Tratamiento alternativo del tabaquismo, por consumo diario de cigarrillos.

■ TSN, Terapia Sustitutiva con Nicotina.

5.1.5.2.3. Tensión arterial: Hipertensión arterial y tratamiento antihipertensivo

No existieron diferencias por consumo en la TA (Tabla 5.69); ni respecto al tratamiento antihipertensivo [≤20 cig.: 21,9% (25/114); >20 cig.: 21,9% (7/32); NS].

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas, en función del consumo diario de tabaco, en la clasificación de la ESH-ESC ni en el cumplimiento del criterio de SM referente a la TA. Paradójicamente, la TA alta y dicho cumplimiento fueron porcentualmente mayores en los fumadores leves-moderados, mientras que la TA óptima lo fue en los grandes consumidores (Tablas 5.70 y 5.75).

Tensión arterial	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
TAS (mmHg)	123,9 ± 14,7	122,8 ± 15,1	NS
TAD (mmHg)	76,1 ± 9,8	75,8 ± 7,4	NS

Tabla 5.69. Tensión arterial (sistólica y diastólica), por consumo diario de cigarrillos.

Categoría	Global	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
Óptima	47 (32,2%)	33/114 (29,0%)	14/32 (43,7%)	NS
Normal	37 (25,3%)	30/114 (26,3%)	7/32 (21,9%)	
Normal-alta	28 (19,2%)	21/114 (18,4%)	7/32 (21,9%)	
HTA	34 (23,3%)	30/114 (26,3%)	4/32 (12,5%)	
De grado 1	13 (8,9%)	12/114 (10,5%)	1/32 (3,1%)	
De grado 2	3 (2,1%)	2/114 (1,8%)	1/32 (3,1%)	
De grado 3	0 (0,0%)	0/114 (0,0%)	0/32 (0,0%)	
Sistólica aislada	18 (12,3%)	16/114 (14,0%)	2/32 (6,3%)	

Tabla 5.70. Clasificación ESH-ESC de la hipertensión arterial, por consumo diario.

5.1.5.3. VARIABLES BIOQUÍMICAS

5.1.5.3.1. Glucosa plasmática en ayunas: Diabetes mellitus y tratamiento antidiabético

No existieron diferencias significativas, en función del consumo, en la GPA [≤ 20 cig.: $89,4 \pm 20,9$ mg/dL; > 20 cig.: $89,8 \pm 14,7$ mg/dL; NS]; ni respecto al tratamiento antidiabético [≤ 20 cig.: 7,0% (8/114); > 20 cig.: 3,1% (1/32); NS].

Tampoco en la clasificación de la ADA (Tabla 5.71) ni en el cumplimiento del criterio de SM sobre la glucemia (Tabla 5.75).

Categoría	Global	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
Normal	117 (80,1%)	94/114 (82,4%)	23/32 (71,9%)	NS
Prediabetes	22 (15,1%)	14/114 (12,3%)	8/32 (25,0%)	
Diabetes mellitus	7 (4,8%)	6/114 (5,3%)	1/32 (3,1%)	

Tabla 5.71. Clasificación ADA de la diabetes mellitus, por consumo diario de tabaco.

5.1.5.3.2. Triglicéridos, Colesterol-HDL y Colesterol total:

Dislipemia y tratamiento hipolipemiente

No existieron diferencias significativas, en función del consumo de tabaco, en el nivel de TG ni de cHDL ni de CT (Tabla 5.72); ni respecto al tratamiento hipolipemiente [≤ 20 cig.: 17,5% (20/114); >20 cig.: 21,9% (7/32); NS].

Tampoco las hubo en la clasificación de la SEMERGEN-SEA (Tabla 5.73) ni en el cumplimiento de los criterios de SM referentes a los TG ni al cHDL (Tabla 5.75).

Variable	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
TG (mg/dL)	130,5 \pm 79,9	134,9 \pm 49,4	NS
cHDL (mg/dL)	55,5 \pm 13,7	55,2 \pm 12,9	NS
CT (mg/dL)	213,3 \pm 39,5	226,5 \pm 37,3	NS

Tabla 5.72. Triglicéridos, colesterol-HDL y colesterol total, por consumo diario.

Categoría	Global	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
Normocolesterolemia	49 (33,6%)	41/114 (36,0%)	8/32 (25,0%)	NS
HCT límite	49 (33,6%)	38/114 (33,3%)	11/32 (34,4%)	
HCT definida	30 (20,5%)	21/114 (18,4%)	9/32 (28,1%)	
Hipertrigliceridemia	3 (2,0%)	3/114 (2,6%)	0/32 (0,0%)	
Hiperlipemia mixta	15 (10,3%)	11/114 (9,7%)	4/32 (12,5%)	

Tabla 5.73. Clasificación SEMERGEN-SEA de las hiperlipemias, por consumo diario.

■ HCT, hipercolesterolemia.

5.1.5.4. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

5.1.5.4.1. Peso, talla e índice de masa corporal

No hubo diferencias significativas, en función del consumo de tabaco, en el peso [≤ 20 cig.: $71,3 \pm 13,7$ kg; >20 cig.: $74,6 \pm 14,9$ kg; NS]; ni en la talla (≤ 20 cig. y >20 cig.: $1,6 \pm 0,1$ m; NS); ni tampoco en el IMC [≤ 20 cig.: $27,0 \pm 4,0$ kg/m²; >20 cig.: $28,4 \pm 5,4$ kg/m²; NS].

Tampoco respecto a las clasificaciones OMS/SEEDO de la obesidad (Tabla 5.74).

Categoría	Global	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
Peso insuficiente	0 (0,0%)	0/114 (0,0%)	0/32 (0,0%)	NS
Normopeso	48 (32,9%)	37/114 (32,4%)	11/32 (34,4%)	
Sobrepeso	58 (39,7%)	49/114 (43,0%)	9/32 (28,1%)	
Obesidad	40 (27,4%)	28/114 (24,6%)	12/32 (37,5%)	

Tabla 5.74. Clasificación de la obesidad (OMS/SEEDO), por consumo diario.

5.1.5.4.2. Perímetro de cintura

Encontramos una tendencia (no significativa) a que los grandes fumadores tenían un PC más alto que los consumidores leves-moderados ($92,2 \pm 12,0$ cm frente a $88,3 \pm 11,8$ cm; NS).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el cumplimiento del criterio de SM referente al PC, con ninguna de las dos definiciones (Tabla 5.75).

5.1.5.5. SÍNDROME METABÓLICO

No existieron diferencias estadísticamente significativas, por consumo/día, en el cumplimiento de ninguno de los criterios de SM. Llamó la atención que, en el criterio de la TA, el porcentaje fuese superior en los pacientes con menor consumo (Tabla 5.75).

Hubo una tendencia (no significativa), conforme a la AHA-NHLBI, a que el SM fue más frecuente en los sujetos que más cigarrillos fumaban diariamente (Tabla 5.76).

Criterio		Global	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
Tensión arterial		72 (49,3%)	58/114 (50,9%)	14/32 (43,8%)	NS
Glucemia basal		31 (21,2%)	22/114 (19,3%)	9/32 (28,1%)	NS
Triglicéridos		43 (29,5%)	31/114 (27,2%)	12/32 (37,5%)	NS
Colesterol-HDL		48 (32,9%)	37/114 (32,5%)	11/32 (34,4%)	NS
Perímetro de cintura	IDF	93 (63,7%)	71/114 (62,3%)	22/32 (68,8%)	NS
	AHA-NHLBI	53 (36,3%)	40/114 (35,1%)	13/32 (40,6%)	NS

Tabla 5.75. Cumplimiento de los criterios de Síndrome Metabólico, por consumo/día.

Definición	Global	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
IDF	49 (33,6%)	36/114 (31,6%)	13/32 (40,6%)	NS
AHA-NHLBI	37 (25,3%)	25/114 (21,9%)	12/32 (37,5%)	NS

Tabla 5.76. Prevalencia del Síndrome Metabólico, por consumo diario de cigarrillos.

5.1.5.6. RIESGO CARDIOVASCULAR

En función del consumo diario de tabaco, no hubo diferencias significativas en el RCV, ni con la función REGICOR ni con la SCORE. Paradójicamente, las medias fueron incluso algo inferiores en los grandes fumadores (Tabla 5.77).

Escala	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
REGICOR (%)	4,5 ± 3,6	3,7 ± 2,4	NS
SCORE (%)	2,2 ± 3,5	1,4 ± 2,0	NS

Tabla 5.77. Riesgo cardiovascular, en función del consumo diario de cigarrillos.

Tampoco hubo diferencias significativas en los grados de RCV, en función de los cigarrillos que fumaban por día; con ninguna de las dos escalas (Tablas 5.78 y 5.79).

Grado - REGICOR	Global	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
Bajo	94 (64,4%)	72/114 (63,2%)	22/32 (68,8%)	NS
Ligero	39 (26,7%)	30/114 (26,3%)	9/32 (28,1%)	
Moderado	13 (8,9%)	12/114 (10,5%)	1/32 (3,1%)	
Alto	0 (0,0%)	0/114 (0,0%)	0/32 (0,0%)	
Muy alto	0 (0,0%)	0/114 (0,0%)	0/32 (0,0%)	

Tabla 5.78. Grados de RCV con la escala REGICOR, por consumo diario.

Grado - SCORE	Global	≤ 20 cig.	> 20 cig.	Sig.
Bajo	111 (76,0%)	86/114 (75,4%)	25/32 (78,1%)	NS
Moderado	14 (9,6%)	9/114 (7,9%)	5/32 (15,7%)	
Alto	9 (6,2%)	8/114 (7,0%)	1/32 (3,1%)	
Muy alto	12 (8,2%)	11/114 (9,7%)	1/32 (3,1%)	

Tabla 5.79. Grados de RCV con la escala SCORE, por consumo diario.

5.2. ESTUDIO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE EXPOSICIÓN AL HUMO DEL TABACO

La segunda parte de la tesis, cuyos resultados se exponen en este apartado, se basa en el estudio de pruebas diagnósticas; pero realizado en una muestra más amplia de pacientes, con fumadores activos y no fumadores (este último grupo incluye no fumadores y “exfumadores”).

Se reclutaron 171 individuos, realizando un total de 747 pruebas (Tabla 5.80).

La muestra estuvo formada por 61 hombres y 110 mujeres, con una media de edad de $49,1 \pm 11,4$ años (rango de 23 a 80 años).

Prueba	Fumadores	No fumadores	TOTAL
Pulsicooximetría	179	106	285
Cooximetría en aire espirado	179	106	285
Análisis de cotinina en orina (*)	138	39	177
TOTAL	496	251	747

Tabla 5.80. Pruebas diagnósticas de exposición al humo del tabaco realizadas.

(*) Estudiamos la cotinina sin y con ajuste por la creatinina urinaria, en todos los análisis de orina.

5.2.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

5.2.1.1. PULSICOOXIMETRÍA

Las variables obtenidas mediante la pulsicooximetría, a excepción de la frecuencia cardíaca y el índice de perfusión, siguieron una distribución no normal (Figura 5.39).

El valor de los estadísticos se recoge en la tabla 5.81.

Variable	Media \pm DE ó Mediana (rango intercuartílico)
SatO2 (%)	97,0 (96,0-98,0)
FC (lpm)	76,9 \pm 11,6
IP	9,0 \pm 4,1
COHb (%)	2,0 (1,0-5,0)
MetHb (%)	1,2 (1,1-1,4)

Tabla 5.81. Variables de la pulsicooximetría: Resumen estadístico.

■ SatO2, saturación de oxígeno; FC, frecuencia cardíaca; IP, índice de perfusión; COHb y MetHb, carboxi- y metahemoglobina.

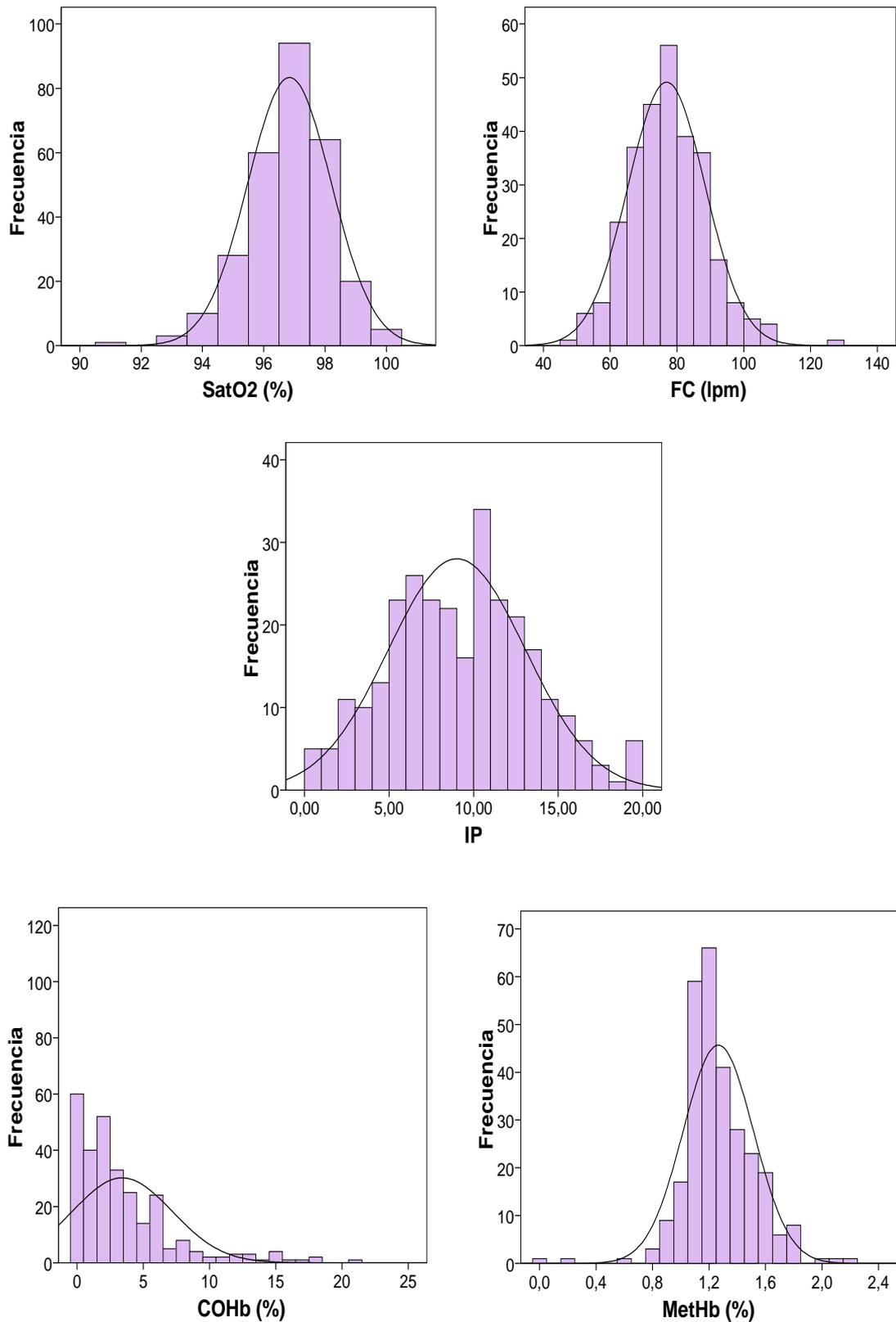


Figura 5.39. Variables de la pulsicoximetría: Histogramas de frecuencias.

■ *SatO2*, saturación de oxígeno; *FC*, frecuencia cardíaca; *IP*, índice de perfusión; *COHb* y *MetHb*, carboxi- y metahemoglobina.

5.2.1.2. COOXIMETRÍA EN AIRE ESPIRADO

Las dos variables obtenidas mediante la cooximetría en aire espirado (monóxido de carbono y carboxihemoglobina) siguieron una distribución no normal (Figura 5.40).

El valor de los estadísticos está recogido en la tabla 5.82.

Variable	Mediana (rango intercuartílico)
CO (ppm)	14,0 (2,0-25,0)
COHb (%)	2,2 (0,3-4,0)

Tabla 5.82. Variables de la cooximetría en aire espirado: Resumen estadístico.

■ CO, monóxido de carbono; COHb, carboxihemoglobina.

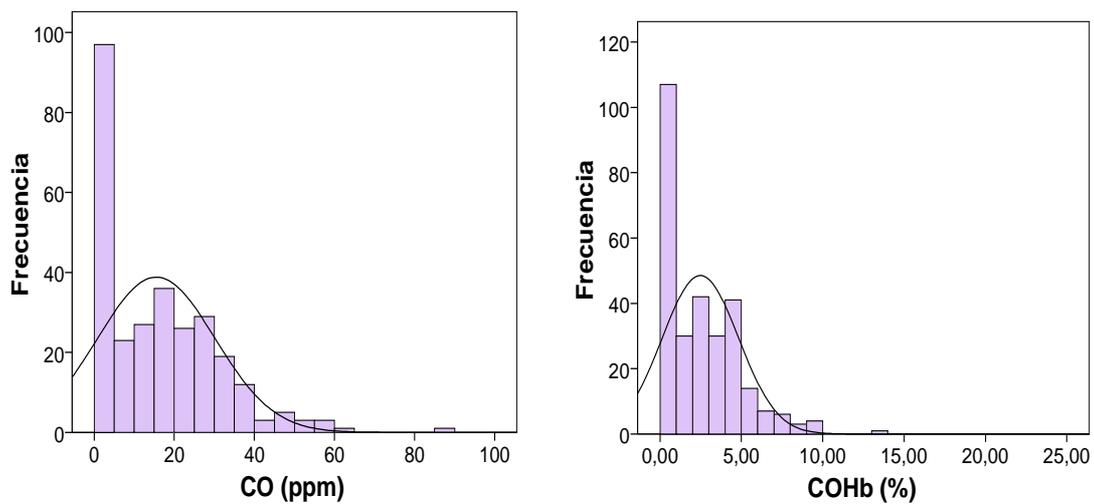


Figura 5.40. Variables de la cooximetría en aire espirado: Histogramas de frecuencias.

■ CO, monóxido de carbono; COHb, carboxihemoglobina.

5.2.1.3. ANÁLISIS DE COTININA EN ORINA

Tanto la cotinina en orina sin ajuste como la ajustada por la creatininuria (CrU), siguieron una distribución no normal (Figura 5.41).

El valor de los estadísticos se recoge en la tabla 5.83.

Variable	Mediana (rango intercuartílico)
Cotinina en orina (ng/mL)	1021,0 (230,5-1761,0)
Cotinina en orina ajustada por CrU (ng/mg Cr)	1045,0 (219,0-1906,5)

Tabla 5.83. Análisis de cotinina en orina: Resumen estadístico.

■ CrU, creatinina en orina.

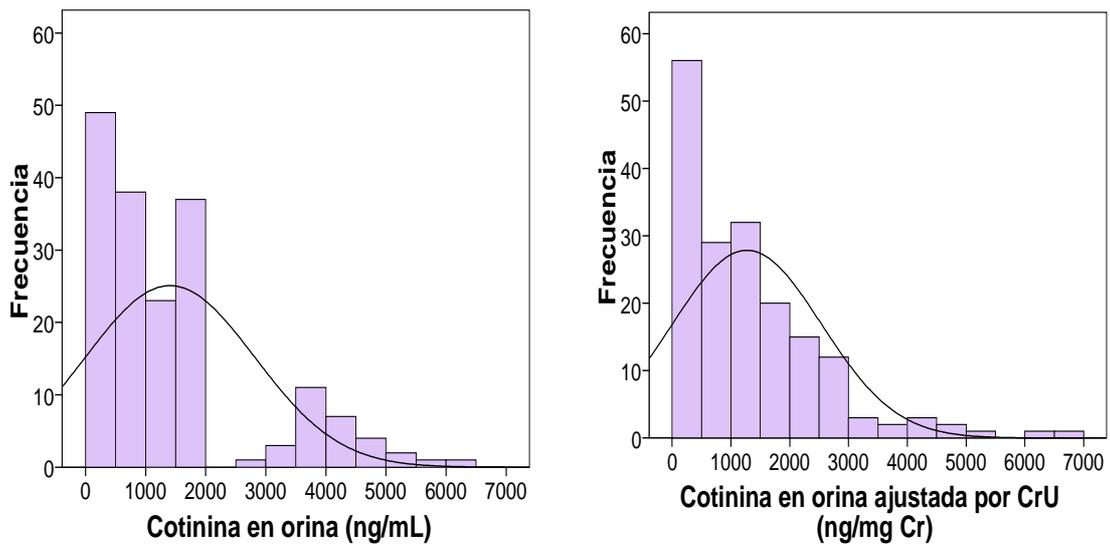


Figura 5.41. Análisis de cotinina en orina: Histogramas de frecuencias.

■ CrU, creatinina en orina.

5.2.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

5.2.2.1. DIFERENCIAS POR SEXO

De las 747 pruebas realizadas, **286 (38,3%)** se llevaron a cabo **en varones** y **461 (61,7%) en mujeres** (Tabla 5.84).

Prueba	Hombres	Mujeres	TOTAL
Pulsicooximetría	111	174	285
Cooximetría en aire espirado	111	174	285
Análisis de cotinina en orina	64	113	177
TOTAL	286	461	747

Tabla 5.84. Pruebas diagnósticas de exposición al tabaco realizadas, por sexo.

La saturación de oxígeno fue mínimamente superior en mujeres ($97,0 \pm 1,5$ frente a $96,5 \pm 1,1$; $p = 0,001$) y el índice de perfusión ligeramente superior en hombres ($10,4 \pm 4,1$ frente a $8,1 \pm 3,7$; $p < 0,001$); aunque estas diferencias no tenían relevancia clínica. En el resto de variables de la pulsicooximetría, no existieron diferencias por sexo. Tampoco las hubo en la cooximetría en aire espirado ni en el análisis de cotinina en orina (Tabla 5.85).

PULSICOOXIMETRÍA			
Variable	Hombres	Mujeres	Sig.
SatO ₂ (%)	96,5 ± 1,1	97,0 ± 1,5	0,001
FC (lpm)	76,4 ± 12,5	77,2 ± 11,0	NS
IP	10,4 ± 4,1	8,1 ± 3,7	< 0,001
COHb (%)	3,7 ± 4,0	3,2 ± 3,6	NS
MetHb (%)	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,2	NS
COOXIMETRÍA EN AIRE ESPIRADO			
Variable	Hombres	Mujeres	Sig.
CO (ppm)	16,9 ± 15,9	14,6 ± 13,7	NS
COHb (%)	2,7 ± 2,6	2,3 ± 2,2	NS
ANÁLISIS DE COTININA EN ORINA			
Variable	Hombres	Mujeres	Sig.
Cotina en orina (ng/mL)	1426,3 ± 1501,7	1395,7 ± 1358,5	NS
Cotina en orina ajustada por CrU (ng/mg Cr)	1110,0 ± 1188,4	1363,7 ± 1307,9	NS

Tabla 5.85. Pulsicooximetría, cooximetría en aire espirado y análisis de cotinina en orina, en función del sexo.

- SatO₂, saturación de oxígeno; FC, frecuencia cardíaca; IP, índice de perfusión; COHb, carboxihemoglobina; MetHb, metahemoglobina; CO, monóxido de carbono; CrU, creatinina en orina.

5.2.2.2. DIFERENCIAS POR EDAD

Se utilizó la mediana de la edad de la muestra (n = 171), que fue de 49 años, para dividir a los pacientes en dos grupos de edad (≤ 49 y ≥ 50 años).

De las 747 pruebas realizadas, **389 (52,1%)** se llevaron a cabo **en personas de edad igual o inferior a 49 años** y **358 (47,9%) en personas con una edad igual o superior a 50 años** (Tabla 5.86).

Prueba	≤ 49 años	≥ 50 años	TOTAL
Pulsicooximetría	150	135	285
Cooximetría en aire espirado	150	135	285
Análisis de cotinina en orina	89	88	177
TOTAL	389	358	747

Tabla 5.86. Pruebas diagnósticas de exposición al tabaco realizadas, por edad.

No existieron diferencias significativas, en función de la edad, en ninguna de las variables analizadas; a excepción de la saturación de oxígeno, que fue ligeramente superior en los pacientes más jóvenes, sin relevancia clínica ($97,3 \pm 1,1$ frente a $96,4 \pm 1,4$; $p < 0,001$) (Tabla 5.87).

PULSICOOXIMETRÍA			
Variable	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
SatO2 (%)	97,3 ± 1,1	96,4 ± 1,4	< 0,001
FC (lpm)	77,1 ± 12,0	76,7 ± 11,1	NS
IP	8,7 ± 4,1	9,4 ± 4,0	NS
COHb (%)	3,1 ± 3,6	3,8 ± 4,0	NS
MetHb (%)	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,3	NS
COOXIMETRÍA EN AIRE ESPIRADO			
Variable	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
CO (ppm)	14,9 ± 14,5	16,2 ± 14,8	NS
COHb (%)	2,4 ± 2,3	2,6 ± 2,4	NS
ANÁLISIS DE COTININA EN ORINA			
Variable	≤ 49 años	≥ 50 años	Sig.
Cotina en orina (ng/mL)	1525,2 ± 1561,2	1287,0 ± 1230,8	NS
Cotina en orina ajustada por CrU (ng/mg Cr)	1165,6 ± 1329,5	1379,4 ± 1201,6	NS

Tabla 5.87. Pulsicooximetría, cooximetría en aire espirado y análisis de cotinina en orina, en función de la edad.

■ SatO2, saturación de oxígeno; FC, frecuencia cardíaca; IP, índice de perfusión; COHb, carboxihemoglobina;

MetHb, metahemoglobina; CO, monóxido de carbono; CrU, creatinina en orina.

5.2.2.3. DIFERENCIAS POR CONSUMO DIARIO

Para el análisis inferencial por consumo de tabaco, dividimos a los pacientes en fumadores activos y no fumadores. Además, clasificamos a los fumadores según su nivel de consumo (leve, moderado, grande). Todas las pruebas diagnósticas realizadas, en función de estos grupos, están recogidas en la tabla 5.88.

Prueba	Fumadores			No fumadores	TOTAL
	Leves	Moderados	Grandes		
Pulsicooximetría	63	78	38	106	285
Cooximetría en aire espirado	63	78	38	106	285
Análisis de cotinina en orina	38	72	28	39	177
TOTAL	164	228	104	251	747
	496				

Tabla 5.88. Pruebas diagnósticas de exposición al tabaco realizadas, por consumo.

5.2.2.3.1. Fumadores versus No fumadores

De las 747 pruebas realizadas, **496 (66,4%)** se llevaron a cabo **en fumadores activos** y **251 (33,6%) en no fumadores** (Tabla 5.88).

Todas las variables obtenidas mediante las tres pruebas tuvieron valores significativamente más altos en el grupo de fumadores; pero hubo dos excepciones en la pulsicooximetría: La primera es que la saturación de oxígeno fue ligeramente inferior en los fumadores (clínicamente irrelevante); y la otra es que en el índice de perfusión no se alcanzó la significación estadística (Tabla 5.89).

PULSICOOXIMETRÍA			
Variable	Fumadores	No fumadores	Sig.
SatO2 (%)	96,6 ± 1,3	97,2 ± 1,3	< 0,001
FC (lpm)	79,2 ± 11,4	73,1 ± 10,9	< 0,001
IP	9,2 ± 4,3	8,8 ± 3,7	NS
COHb (%)	4,7 ± 4,1	1,2 ± 1,3	< 0,001
MetHb (%)	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,2	< 0,001
COOXIMETRÍA EN AIRE ESPIRADO			
Variable	Fumadores	No fumadores	Sig.
CO (ppm)	23,5 ± 12,7	2,0 ± 3,7	< 0,001
COHb (%)	3,8 ± 2,0	0,3 ± 0,6	< 0,001
ANÁLISIS DE COTININA EN ORINA			
Variable	Fumadores	No fumadores	Sig.
Cotina en orina (ng/mL)	1794,2 ± 1360,4	36,1 ± 181,9	< 0,001
Cotina en orina ajustada por CrU (ng/mg Cr)	1618,5 ± 1224,2	45,5 ± 263,7	< 0,001

Tabla 5.89. Pulsicooximetría, cooximetría en aire espirado y análisis de cotinina en orina, en función del *estatus* ‘fumador/no fumador’.

■ SatO2, saturación de oxígeno; FC, frecuencia cardíaca; IP, índice de perfusión; COHb, carboxihemoglobina;

MetHb, metahemoglobina; CO, monóxido de carbono; CrU, creatinina en orina.

5.2.2.3.2. Diferencias por grados de consumo diario de tabaco

Para analizar las variables por la cantidad de tabaco consumido al día, utilizamos tres límites (0, 10 y 20 cigarrillos/día) para clasificar a los pacientes en cuatro grupos:

- ❑ *No fumadores.*
- ❑ *Fumadores leves:* Los que fumaban diariamente de 1 a 10 cigarrillos.
- ❑ *Fumadores moderados:* Los que fumaban desde 11 hasta 20 cigarrillos al día.
- ❑ *Grandes fumadores:* Los que fumaban diariamente más de 20 cigarrillos.

Estos límites se basan en el test de Fagerström, que valora la dependencia en función del consumo en su cuarta pregunta (Véase anexo 1).

Fueron realizadas **164 pruebas (22,0% del total) en fumadores leves, 228 (30,5%) en fumadores moderados y 104 (13,9%) en grandes fumadores. En no fumadores,** como ya se ha señalado, se realizaron **251 pruebas (33,6%)** (Tabla 5.88).

En la tabla 5.90, con el ANOVA, destaca que prácticamente todas las variables obtenidas mediante las tres pruebas diagnósticas fueron significativamente superiores, según era mayor el consumo diario de cigarrillos; pero hubo tres excepciones en la pulsicooximetría:

- La primera es que la saturación de oxígeno fue ligeramente inferior según era mayor el consumo, aunque sin relevancia clínica.
- La segunda es que la frecuencia cardíaca disminuía en los grandes fumadores (tampoco tenía significación clínica).
- La última excepción es que en el índice de perfusión no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas.

PULSICOOXIMETRÍA					
Variable	0 cig.	1-10 cig.	11-20 cig.	> 20 cig.	Sig.
SatO2 (%)	97,2 ± 1,3	96,7 ± 1,3	96,7 ± 1,4	96,4 ± 1,3	0,004
FC (lpm)	73,1 ± 10,9	78,4 ± 9,9	80,4 ± 11,9	77,9 ± 12,6	< 0,001
IP	8,8 ± 3,7	9,0 ± 4,2	8,9 ± 4,2	9,8 ± 4,5	NS
COHb (%)	1,2 ± 1,3	4,0 ± 3,6	4,7 ± 3,9	6,1 ± 4,9	< 0,001
MetHb (%)	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,3	< 0,001
COOXIMETRÍA EN AIRE ESPIRADO					
Variable	0 cig.	1-10 cig.	11-20 cig.	> 20 cig.	Sig.
CO (ppm)	2,0 ± 3,7	18,0 ± 10,8	24,1 ± 11,2	31,6 ± 14,0	< 0,001
COHb (%)	0,3 ± 0,6	2,9 ± 1,7	3,9 ± 1,8	5,1 ± 2,2	< 0,001
ANÁLISIS DE COTININA EN ORINA					
Variable	0 cig.	1-10 cig.	11-20 cig.	> 20 cig.	Sig.
Cotina en orina (ng/mL)	36,1 ± 181,9	1191,6 ± 990,7	1881,1 ± 1307,2	2388,4 ± 1629,4	< 0,001
Cotina en orina ajustada (ng/mg Cr)	45,5 ± 263,7	920,7 ± 628,1	1738,9 ± 1137,4	2256,2 ± 1586,1	< 0,001

Tabla 5.90. Pulsicooximetría, cooximetría en aire espirado y análisis de cotinina en orina, en función del grado de consumo diario de tabaco.

■ SatO2, saturación de oxígeno; FC, frecuencia cardíaca; IP, índice de perfusión; COHb, carboxihemoglobina;

MetHb, metahemoglobina; CO, monóxido de carbono.

Posteriormente al ANOVA, efectuamos los contrastes por parejas de grupos de consumo, utilizando el test de Bonferroni, donde destacaron los siguientes resultados:

- **Respecto a la pulsooximetría, las diferencias en la carboxihemoglobina entre fumadores leves y moderados, y entre fumadores moderados y grandes, no resultaron estadísticamente significativas.** Tampoco las diferencias en la saturación de oxígeno, la frecuencia cardíaca ni en la metahemoglobina, entre dichos grupos.

Entre no fumadores y fumadores leves, las diferencias en la saturación de oxígeno no alcanzaron tampoco significación estadística.

- **En el análisis de cotinina en orina con y sin ajuste por la creatinuria, las diferencias entre fumadores moderados y grandes no fueron estadísticamente significativas.**

5.2.3. CURVAS ROC

En la figura 5.42 se muestran las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*) de las pruebas diagnósticas estudiadas, apreciándose claramente que la exactitud de la pulsicoximetría es inferior a la de las otras. El *área bajo la curva ROC* fue mayor para el análisis de cotinina en orina sin ajuste, seguido del análisis de cotinuria ajustada, la cooximetría-AE (en aire espirado) y, por último, de la pulsicoximetría (Tabla 5.91 y apartado 5.2.4). Finalmente, se determinó un cut-off para cada una de las pruebas, seleccionando los que ofrecían mejor relación sensibilidad-especificidad (Tabla 5.92).

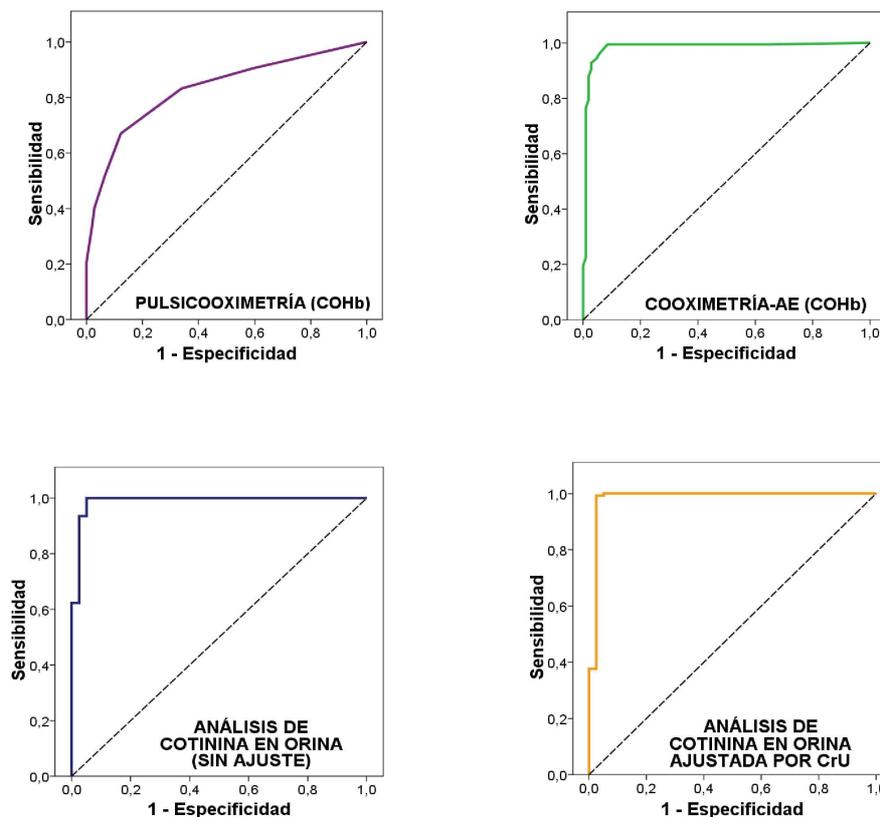


Figura 5.42. Curvas ROC de las pruebas diagnósticas a estudio.

■ -AE, en aire espirado; COHb, carboxihemoglobina; CrU, creatinina en orina.

Prueba	ABC	IC 95%	Sig.
Pulsicooximetría (COHb)	0,830	0,783-0,877	< 0,001
Cooximetría en aire espirado (COHb)	0,983	0,965-1,000	< 0,001
Análisis de cotinina en orina (sin ajuste)	0,989	0,969-1,000	< 0,001
Análisis de cotinina en orina ajustada por CrU	0,984	0,953-1,000	< 0,001

Tabla 5.91. Pruebas diagnósticas a estudio: Área bajo la curva ROC (ABC).

■ COHb, carboxihemoglobina; CrU, creatinina en orina; IC, intervalos de confianza.

Prueba	Cut-off (*)	Sensibilidad	Especificidad
Pulsicooximetría → COHb (%)	3	67,0%	87,7%
Cooximetría-AE → COHb (%)	1,12	96,1%	94,3%
Análisis de cotinina en orina (ng/mL)	47	100,0%	94,9%
Análisis de cotinina en orina ajustada por CrU (ng/mg Cr)	137	99,3%	97,4%

Tabla 5.92. Cut-offs de las pruebas diagnósticas, obtenidos mediante las curvas ROC.

(*) La prueba se considera positiva si da un valor igual o mayor que el cut-off indicado.

■ -AE, en aire espirado; COHb, carboxihemoglobina; CrU, creatinina en orina.

Se analizó la validez de las pruebas diagnósticas tanto con los nuevos puntos de corte calculados en nuestro estudio, como con puntos de corte utilizados en la práctica clínica (Tabla 5.93 y apartado 5.2.4). Las tablas de contingencia en las que nos basamos son las tablas 5.94-97. Se utilizó como *gold standard* la entrevista clínica, en la cual el paciente definía su *estatus* ‘fumador/no fumador’.

Prueba POSITIVA	Cut-off utilizado en la práctica clínica	Nuevo cut-off calculado
Pulsicooximetría → COHb (%)	> 3	≥ 3
Cooximetría-AE → COHb (%)	> 3,00	≥ 1,12
Análisis de cotinina en orina (ng/mL)	≥ 500	≥ 47
Análisis de cotinina en orina ajustada por CrU (ng/mg Cr)	> 500	≥ 137

Tabla 5.93. Cut-offs previos y nuevos de las pruebas diagnósticas a estudio (criterio de positividad).

■ -AE, en aire espirado; COHb, carboxihemoglobina; CrU, creatinina en orina.

PULSICOOXIMETRÍA (Carboxihemoglobina)			Entrevista clínica (autorrespuesta del paciente)		
			Fumador	No fumador	Total
Cut-off previo	Prueba	+	93	7	100
		-	86	99	185
		Total	179	106	285
Nuevo cut-off	Prueba	+	120	13	133
		-	59	93	152
		Total	179	106	285

Tabla 5.94. Tabla de contingencia con resultados de la pulsicooximetría.

COOXIMETRÍA EN AIRE ESPIRADO (Carboxihemoglobina)			Entrevista clínica (autorrespuesta del paciente)		
			Fumador	No fumador	Total
Cut-off previo	Prueba	+	105	1	106
		-	74	105	179
		Total	179	106	285
Nuevo cut-off	Prueba	+	172	6	178
		-	7	100	107
		Total	179	106	285

Tabla 5.95. Tabla de contingencia con resultados de la cooximetría en aire espirado.

ANÁLISIS DE COTININA EN ORINA (SIN AJUSTE)			Entrevista clínica (autorrespuesta del paciente)		
			Fumador	No fumador	Total
Cut-off previo	Prueba	+	127	1	128
		-	11	38	49
		Total	138	39	177
Nuevo cut-off	Prueba	+	138	2	140
		-	0	37	37
		Total	138	39	177

Tabla 5.96. Tabla de contingencia con resultados del análisis de cotinina en orina (sin ajuste).

ANÁLISIS DE COTININA EN ORINA AJUSTADA POR CrU			Entrevista clínica (autorrespuesta del paciente)		
			Fumador	No fumador	Total
Cut-off previo	Prueba	+	120	1	121
		-	18	38	56
		Total	138	39	177
Nuevo cut-off	Prueba	+	137	1	138
		-	1	38	39
		Total	138	39	177

Tabla 5.97. Tabla de contingencia con resultados del análisis de cotinina en orina ajustada por la creatinuria (CrU).

5.2.4. ESTUDIO DE VALIDEZ

5.2.4.1. MEDICIÓN DE LA CARBOXIHEMOGLOBINA

5.2.4.1.1. Pulsicooximetría

En la medición de la COHb para valorar el tabaquismo, la pulsicooximetría resultó ser una prueba de baja eficiencia diagnóstica (media de 71,1% entre ambos cut-offs), con un área bajo la curva ROC de 0,830. Su mala sensibilidad mejoró un 15% al modificar el cut-off (hasta un 67,0%); a costa de bajar un 5,7% su especificidad (hasta un 87,7%). La *tasa de falsos positivos* (TFP) pasó de un 6,6% a un 12,3%; mientras que la *tasa de falsos negativos* (TFN) bajó de un 48,0% a un 33,0% (Tabla 5.98).

Su *valor predictivo positivo* (VPP) empeoró levemente con el nuevo cut-off (↓2,8%); mejorando su *valor predictivo negativo* (VPN) (↑7,7%). La *razón de verosimilitud positiva* (RV+) empeoró de 7,87 a 5,47; pero como dato favorable es que la *razón de verosimilitud negativa* (RV-) también bajó, de 0,51 a 0,38. En cualquier caso, no eran razones de verosimilitud, para ninguno de los cut-offs, que otorguen a la prueba la categoría de clínicamente útil (Tabla 5.98).

La *odds ratio diagnóstica* (ORD) prácticamente no varió al cambiar el cut-off (media de 15,0); mientras que el *índice de Youden* (IJ) mejoró con el nuevo punto de corte, pasando de 0,45 a 0,55, pero en ambos casos era un IJ que estaba lejos del valor ideal que es 1 (Tabla 5.98).

PULSICOOXIMETRÍA				
VALIDEZ INTERNA				
Medida e IC 95%	Cut-off previo		Nuevo cut-off	
Sensibilidad (%)	52,0	44,4-59,6	67,0	59,9-74,2
Especificidad (%)	93,4	88,2-98,6	87,7	81,0-94,5
TFP (%)	6,6	1,4-11,8	12,3	5,6-19,0
TFN (%)	48,0	40,5-55,6	33,0	25,8-40,1
VALIDEZ EXTERNA				
Medida e IC 95%	Cut-off previo		Nuevo cut-off	
VPP (%)	93,0	87,5-98,5	90,2	84,8-95,7
VPN (%)	53,5	46,1-61,0	61,2	53,1-69,3
RV+	7,87	3,79-16,32	5,47	3,25-9,19
RV-	0,51	0,44-0,60	0,38	0,30-0,47
VALIDEZ GLOBAL				
Medida e IC 95%	Cut-off previo		Nuevo cut-off	
Eficiencia (%)	67,4	61,8-73,0	74,7	69,5-78,0
IJ	0,45	0,37-0,54	0,55	0,45-0,64
ORD	15,3	6,7-34,8	14,6	7,5-28,1
Área bajo la curva ROC	0,830 (0,783-0,877)			
<i>Prevalencia: 62,8% (IC 95%, 57,0-68,6)</i>				

Tabla 5.98. Validez de la pulsicoximetría (medición de carboxihemoglobina), con los cut-offs previo y nuevo(*).

(*) Lo que cambia realmente es el criterio de positividad.

- IC, intervalo de confianza; IJ, índice de Youden; ORD, odds ratio diagnóstica; TFN, tasa de falsos negativos; TFP, tasa de falsos positivos; RV+/-, razón de verosimilitud positiva/negativa; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo.

5.2.4.1.2. Cooximetría en aire espirado

Midiendo COHb en la valoración del consumo de tabaco, la eficiencia de la cooximetría-AE mejoró sustancialmente con el nuevo cut-off, pasando de un 73,7% a un 95,4%. La sensibilidad aumentó un 37,4% (hasta un 96,1%), a expensas de disminuir un 4,8% la especificidad (hasta un 94,3%) (Tabla 5.99).

Su VPP empeoró levemente con el nuevo cut-off (\downarrow 2,5%); mejorando de manera importante el VPN (\uparrow 34,8%). La RV+ bajó considerablemente, de 62,18 a 16,98; pero como dato favorable es que la RV- también bajó, de 0,42 a 0,04. Así, en función de sus razones de verosimilitud, la cooximetría-AE consiguió ser clínicamente útil al cambiar el punto de corte (Tabla 5.99).

La ORD mejoró al cambiar el cut-off, de 149,0 a 409,5; al igual que el IJ, que aumentó de 0,58 a 0,90, acercándose así al valor ideal de 1 (Tabla 5.99).

COOXIMETRÍA EN AIRE ESPIRADO				
VALIDEZ INTERNA				
Medida e IC 95%	Cut-off previo		Nuevo cut-off	
Sensibilidad (%)	58,7	51,2-66,2	96,1	93,0-99,2
Especificidad (%)	99,1	96,7-100,0	94,3	89,5-99,2
TFP (%)	0,9	0,0-5,1	5,7	0,8-10,5
TFN (%)	41,3	33,9-48,8	3,9	0,8-7,0
VALIDEZ EXTERNA				
Medida e IC 95%	Cut-off previo		Nuevo cut-off	
VPP (%)	99,1	96,7-100,0	96,6	93,7-99,6
VPN (%)	58,7	51,2-66,2	93,5	88,3-98,6
RV+	62,18	8,81-439,04	16,98	7,80-36,95
RV-	0,42	0,35-0,50	0,04	0,02-0,09
VALIDEZ GLOBAL				
Medida e IC 95%	Cut-off previo		Nuevo cut-off	
Eficiencia (%)	73,7	68,4-79,0	95,4	92,8-98,0
IJ	0,58	0,50-0,65	0,90	0,85-0,96
ORD	149,0	20,3-1091,7	409,5	133,9-1252,5
Área bajo la curva ROC	0,983 (0,965-1,000)			
<i>Prevalencia: 62,8% (IC 95%, 57,0-68,6)</i>				

Tabla 5.99. Validez de la cooximetría en aire espirado (medición de carboxihemoglobina), con los cut-offs previo y nuevo.

■ IC, intervalo de confianza; IJ, índice de Youden; ORD, odds ratio diagnóstica; TFN, tasa de falsos negativos; TFP, tasa de falsos positivos; RV+/-, razón de verosimilitud positiva/negativa; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo.

5.2.4.2. ANÁLISIS DE COTININA EN ORINA

5.2.4.2.1. Análisis de cotinina en orina sin ajuste

Este análisis tuvo una eficiencia diagnóstica muy buena, con ambos cut-offs; siendo ligeramente mejor con el punto de corte nuevo (98,9% frente a 93,2%). La sensibilidad mejoró hasta el 100% con el cambio de cut-off (↑8%), a expensas de bajar levemente la especificidad, hasta un 94,9% (↓2,5%) (Tabla 5.100).

Su VPP fue similar con ambos cut-offs (media de 98,9%); pero el VPN aumentó hasta el 100% con el nuevo punto de corte (↑22,4%). La RV+ bajó de 35,89 a 19,50; mientras que la RV-, que ya era buena, mejoró todavía más (de 0,08 a 0,00). Por tanto, esta prueba resultó clínicamente útil, en función de sus razones de verosimilitud; tanto con el umbral de decisión indicado por el fabricante del equipo de análisis, como con el nuevo calculado en nuestro estudio (Tabla 5.100).

La ORD mejoró ampliamente con el cambio de cut-off (de 438,7 a 4155,0); y también mejoró el IJ, acercándose un poco más al valor ideal de 1 (Tabla 5.100).

ANÁLISIS DE COTININA EN ORINA (SIN AJUSTE)				
VALIDEZ INTERNA				
Medida e IC 95%	Cut-off previo		Nuevo cut-off	
Sensibilidad (%)	92,0	87,2-96,9	100,0	99,6-100,0
Especificidad (%)	97,4	91,2-100,0	94,9	86,7-100,0
TFP (%)	2,6	0,1-13,5	5,1	0,6-17,3
TFN (%)	8,0	3,1-12,9	0,0	0,0-2,6
VALIDEZ EXTERNA				
Medida e IC 95%	Cut-off previo		Nuevo cut-off	
VPP (%)	99,2	97,3-100,0	98,6	96,3-100,0
VPN (%)	77,6	64,9-90,3	100,0	98,7-100,0
RV+	35,89	5,18-248,59	19,50	5,06-75,21
RV-	0,08	0,05-0,14	0,00	---
VALIDEZ GLOBAL				
Medida e IC 95%	Cut-off previo		Nuevo cut-off	
Eficiencia (%)	93,2	89,2-97,2	98,9	97,0-100,0
IJ	0,89	0,83-0,96	0,95	0,88-1,00
ORD	438,7	54,9-3508,1	4155,0	195,3-88414,6
Área bajo la curva ROC	0,989 (0,969-1,000)			
<i>Prevalencia: 78,0% (IC 95%, 71,6-84,4)</i>				

Tabla 5.100. Validez del análisis de cotinina en orina sin ajuste,
con los cut-offs previo y nuevo.

■ IC, intervalo de confianza; IJ, índice de Youden; ORD, odds ratio diagnóstica; TFN, tasa de falsos negativos; TFP, tasa de falsos positivos; RV+/-, razón de verosimilitud positiva/negativa; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo.

5.2.4.2.2. Análisis de cotinina en orina ajustada por creatinina urinaria

La eficiencia de esta prueba mejoró de manera importante con el nuevo punto de corte, aumentando de un 89,3% a un 98,9%. La sensibilidad aumentó hasta el 99,3% ($\uparrow 12,3\%$), sin cambios en la especificidad (97,4%) (Tabla 5.101).

Su VPP fue casi idéntico con ambos cut-offs (media de 99,3%); pero el VPN aumentó ampliamente con el nuevo punto de corte, hasta un 97,4% ($\uparrow 29,5\%$). La RV+ pasó de 33,91 a 38,72; mientras que la RV-, que era aceptable, mejoró mucho (de 0,13 a 0,01). De esta forma, esta prueba resultó clínicamente útil, en función de sus razones de verosimilitud, solo para el punto de corte calculado en nuestro estudio (Tabla 5.101).

La ORD mejoró sustancialmente al cambiar el cut-off (de 253,3 a 5206,0); y también mejoró el IJ, de 0,84 a 0,97, rozando el valor ideal de 1 (Tabla 5.101).

ANÁLISIS DE COTININA EN ORINA AJUSTADA POR CrU				
VALIDEZ INTERNA				
Medida e IC 95%	Cut-off previo		Nuevo cut-off	
Sensibilidad (%)	87,0	81,0-92,9	99,3	97,5-100,0
Especificidad (%)	97,4	91,2-100,0	97,4	91,2-100,0
TFP (%)	2,6	0,1-13,5	2,6	0,1-13,5
TFN (%)	13,0	7,1-19,0	0,7	0,0-4,0
VALIDEZ EXTERNA				
Medida e IC 95%	Cut-off previo		Nuevo cut-off	
VPP (%)	99,2	97,2-100,0	99,3	97,5-100,0
VPN (%)	67,9	54,7-81,0	97,4	91,2-100,0
RV+	33,91	4,89-234,99	38,72	5,59-268,01
RV-	0,13	0,09-0,21	0,01	0,00-0,05
VALIDEZ GLOBAL				
Medida e IC 95%	Cut-off previo		Nuevo cut-off	
Eficiencia (%)	89,3	84,4-94,1	98,9	97,0-100,0
IJ	0,84	0,77-0,92	0,97	0,92-1,00
ORD	253,3	32,7-1960,9	5206,0	318,2-85184,2
Área bajo la curva ROC	0,984 (0,953-1,000)			
<i>Prevalencia: 78,0% (IC 95%, 71,6-84,4)</i>				

Tabla 5.101. Validez del análisis de cotinina en orina ajustada por la creatininuria, con los cut-offs previo y nuevo.

■ CrU, creatininuria; IC, intervalo de confianza; IJ, índice de Youden; ORD, odds ratio diagnóstica; TFN, tasa de falsos negativos; TFP, tasa de falsos positivos; RV+/-, razón de verosimilitud positiva/negativa; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo.

5.2.5. ESTUDIO DE CORRELACIÓN

5.2.5.1. MEDICIÓN DE LA CARBOXIHEMOGLOBINA

Entre la COHb obtenida con el cooxímetro para aire espirado y la obtenida con el pulsicooxímetro, la correlación resultó significativa y positiva, pero de una fuerza apenas regular (Tabla 5.102). En la representación gráfica de dicha correlación, a través de un diagrama de dispersión, observamos que fue positiva, pero mala (Figura 5.43).

Correlación en la medición de COHb	n	Rho	IC 95%	Sig.
Cooximetría-AE y Pulsicoximetría	285	0,61	0,53-0,68	< 0,001

Tabla 5.102. Carboxihemoglobina (COHb) por cooximetría en aire espirado y por pulsicoximetría: Coeficiente de correlación de Spearman (Rho).

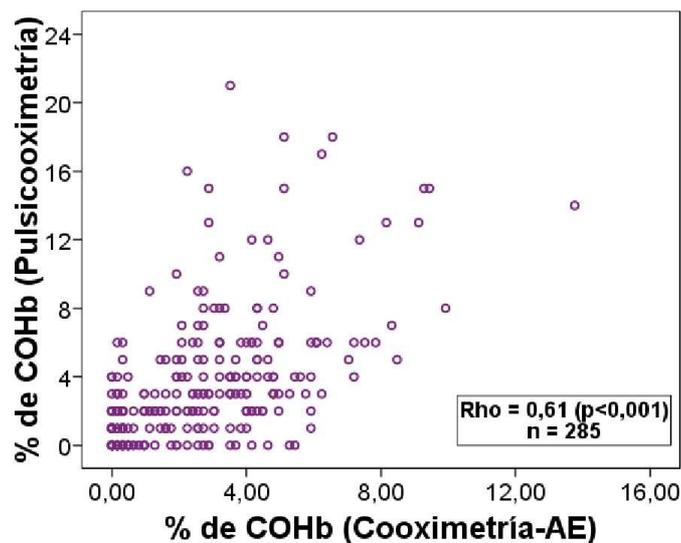


Figura 5.43. Carboxihemoglobina (COHb) por cooximetría en aire espirado y por pulsicoximetría: Diagrama de dispersión.

5.2.5.2. ANÁLISIS DE COTININA EN ORINA

Entre la cotinina en orina sin ajuste y la ajustada por la CrU, la correlación fue significativa, positiva y, además, de una fuerza buena, casi excelente (Tabla 5.103). En la representación gráfica de la correlación entre ambas cotininas, comprobamos que fue positiva y buena, sobre todo en la zona de valores más bajos de las variables (Figura 5.44).

Correlación	n	Rho	IC 95%	Sig.
Cotinina en orina sin ajuste y ajustada	177	0,89	0,85-0,92	< 0,001

Tabla 5.103. Cotinina en orina sin ajuste y ajustada por creatinina en orina:

Coeficiente de correlación de Spearman (Rho).

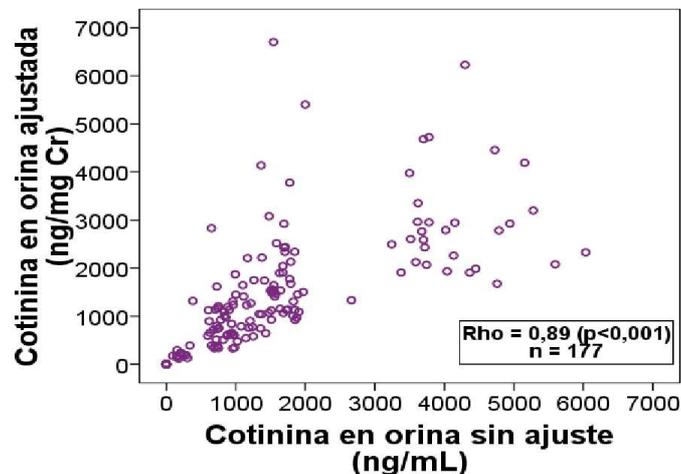


Figura 5.44. Cotinina en orina sin ajuste y ajustada por creatinina en orina:

Diagrama de dispersión.

5.2.5.3. CORRELACIÓN ENTRE CONSUMO Y PRUEBAS

Analizamos también el grado de asociación lineal entre el consumo diario y las pruebas; resultando que era la COHb, obtenida por cooximetría-AE, la única que correlacionaba fuertemente con el consumo ($Rho = 0,81$; $p < 0,001$) (Tabla 5.104 y figura 5.45).

Correlación		n	Rho	IC 95%	Sig.
Consumo diario de cigarrillos	COHb por pulsicooximetría	285	0,54	0,45-0,62	< 0,001
	COHb por cooximetría-AE	285	0,81	0,77-0,85	< 0,001
	Cotina en orina sin ajuste	177	0,66	0,57-0,74	< 0,001
	Cotina en orina ajustada	177	0,71	0,63-0,78	< 0,001

Tabla 5.104. Consumo diario y pruebas diagnósticas a estudio: Rho de Spearman.

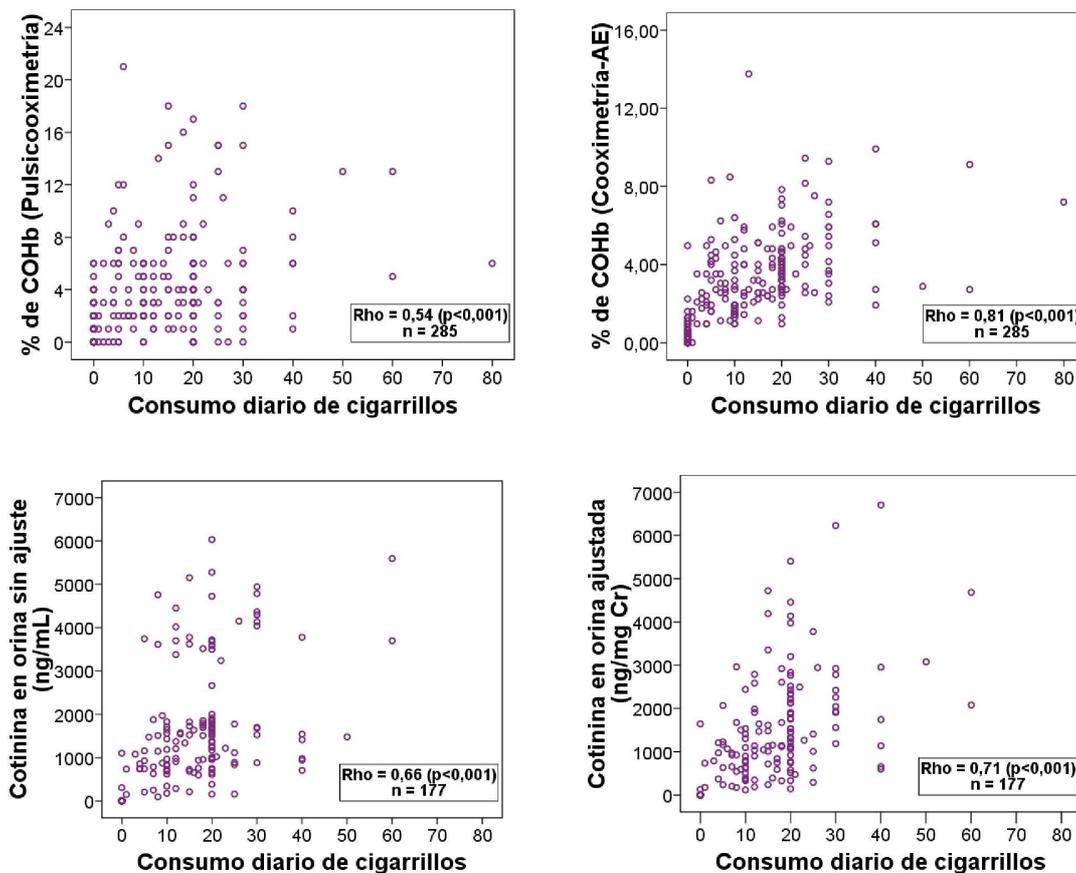


Figura 5.45. Consumo diario y pruebas diagnósticas: Diagramas de dispersión.

5.2.6. ESTUDIO DE REGRESIÓN

Recurrimos al análisis de *regresión lineal simple* en aquellos casos en los que la correlación resultó significativa y al menos buena (Véase tabla 4.14); esto es, entre la cotinina sin y con ajuste (Apartado 5.2.5.2), y entre el consumo y la COHb por cooximetría en aire espirado (Apartado 5.2.5.3).

5.2.6.1. ANÁLISIS DE COTININA EN ORINA

Realizamos el estudio de regresión con la cotinina en orina sin ajuste como variable independiente (X) y la cotinina en orina ajustada como variable dependiente (Y).

Los coeficientes de regresión que se obtuvieron están recogidos en la tabla 5.105.

Regresión	Valor	IC 95%	Sig.
Ordenada en el origen	339,20	158,28-520,12	< 0,001
Pendiente	0,66	0,57-0,75	< 0,001

Tabla 5.105. Coeficientes de regresión: Cotinina en orina sin ajuste (X) - ajustada (Y).

El coeficiente de determinación ajustado, calculado a partir de rho y que compara lo explicado por la regresión con la variabilidad total de Y, fue 0,79; es decir, que el 79% de la variabilidad de la cotinina en orina corregida por la CrU era explicada por la variabilidad de la cotinina en orina (sin corrección).

Las dos cotininas demostraron una relación lineal estadísticamente significativa.

Los intervalos de confianza al 95% de la ordenada en el origen y de la pendiente, no incluían al 0 ni al 1, respectivamente. Por tanto, aceptamos que ambas cotininas sí que poseían error de tipo sistemático y también aleatorio (Tabla 5.105).

En las figuras 5.46 y 5.47 se representan la línea de regresión con su IC al 95% y los residuos, respectivamente. Se aprecia claramente que los datos, para valores bajos de las variables, se concentraron alrededor de la recta de regresión; mientras que para valores altos se dispersaron.

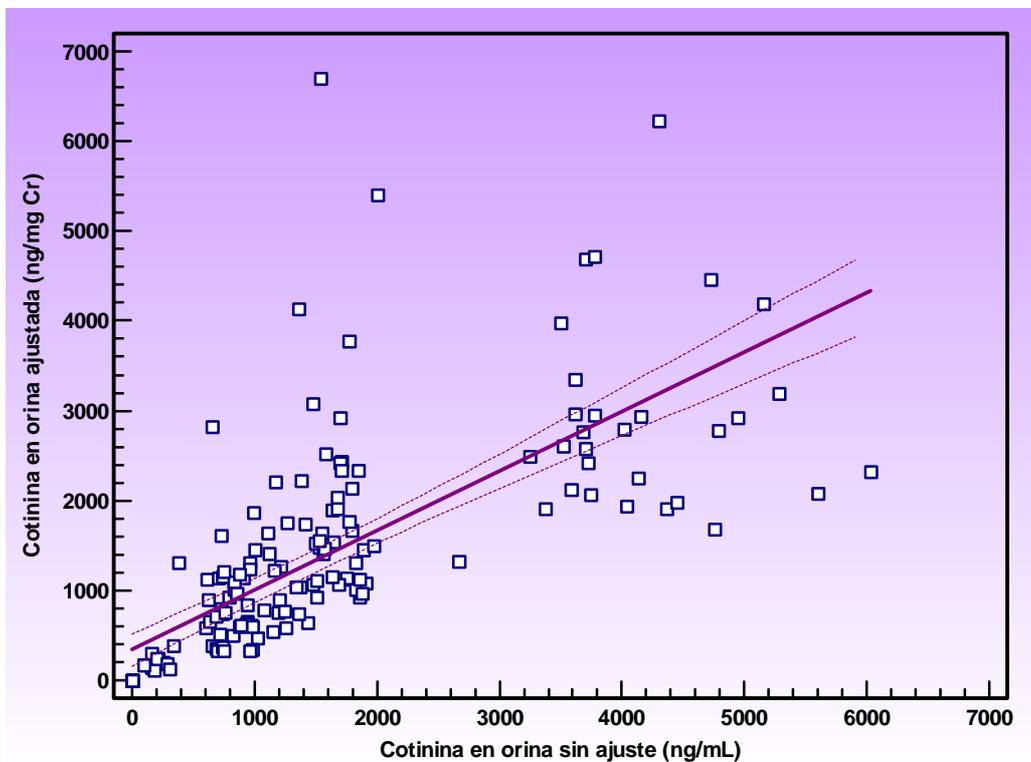


Figura 5.46. Cotinina en orina sin ajuste (X) - ajustada (Y):

Gráfico de la regresión.

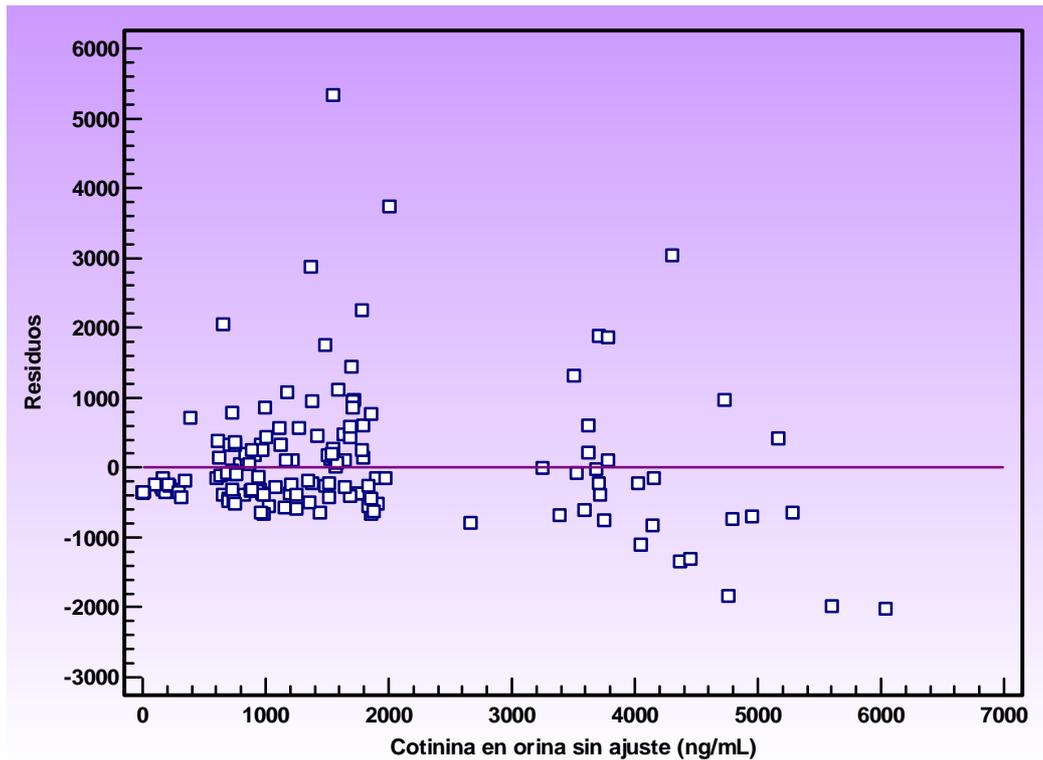


Figura 5.47. Plot de residuos de la regresión 'Cotina en orina sin ajuste - ajustada'.

5.2.6.2. CONSUMO DIARIO Y COOXIMETRÍA EN AIRE ESPIRADO

El estudio de regresión fue realizado con el consumo como variable independiente (X) y la COHb obtenida por cooximetría en aire espirado como variable dependiente (Y).

Los coeficientes de regresión encontrados están recogidos en la tabla 5.106.

Regresión	Valor	IC 95%	Sig.
Ordenada en el origen	1,10	0,83-1,37	< 0,001
Pendiente	0,13	0,11-0,15	< 0,001

Tabla 5.106. Coeficientes de regresión: Consumo diario (X) - Carboxihemoglobina por cooximetría en aire espirado (Y).

El coeficiente de determinación ajustado, calculado a partir de rho, fue 0,66; es decir, que el 66% de la variación de la COHb era explicada por la variación del consumo.

Las dos variables demostraron una relación lineal estadísticamente significativa.

Los intervalos de confianza al 95% de la ordenada en el origen y de la pendiente, no incluían al 0 ni al 1, respectivamente. En consecuencia, aceptamos que ambas variables sí que poseían un error sistemático y aleatorio (Tabla 5.106).

En las figuras 5.48 y 5.49 están representados la línea de regresión con su IC al 95% y los residuos, respectivamente. Observamos que los datos se dispersan de manera bastante homogénea alrededor de la recta, y que la dispersión aumenta en las zonas de mayor consumo.

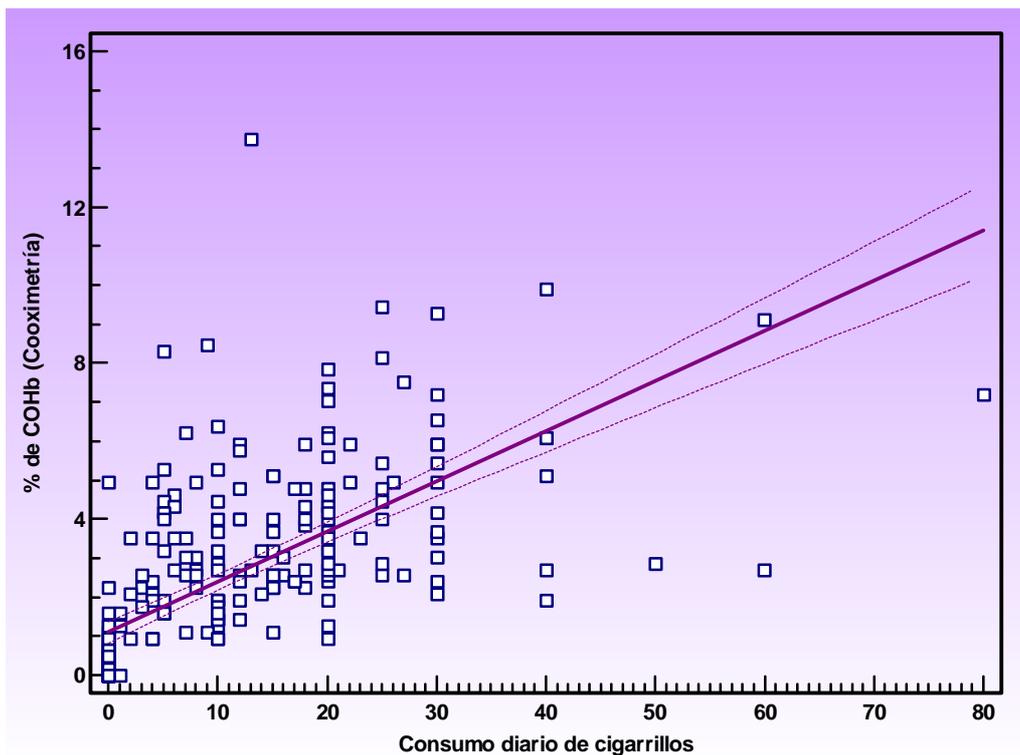


Figura 5.48. Consumo diario (X) - Carboxihemoglobina por cooximetría en aire espirado (Y): Gráfico de la regresión.

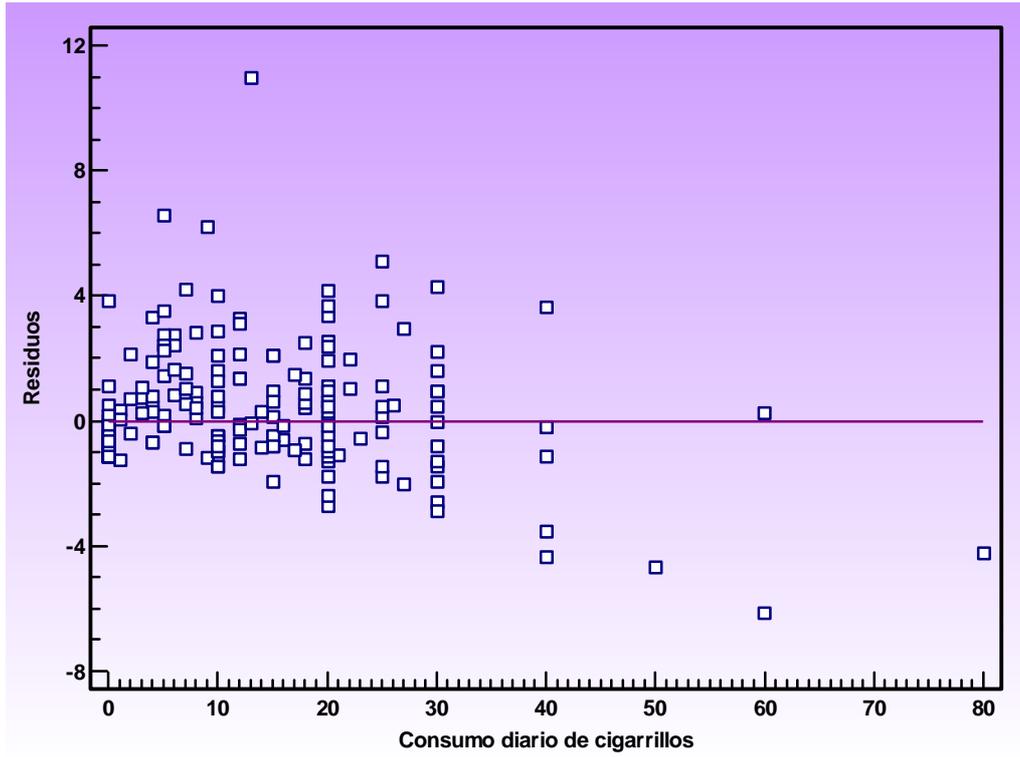


Figura 5.49. *Plot* de residuos de la regresión 'Consumo diario de cigarrillos - Carboxihemoglobina por cooximetría en aire espirado'.

5.2.7. ESTUDIO DE FIABILIDAD: CONCORDANCIA ENTRE EL PULSICOOXÍMETRO Y EL COOXÍMETRO PARA AIRE ESPIRADO

La media de las diferencias entre la pulsicoximetría y la cooximetría en aire espirado, en la medición de la carboxihemoglobina, fue $0,9 \pm 3,1\%$, con un intervalo de confianza al 95% de 0,6-1,3 ($p < 0,001$). Los casos analizados fueron un total de 285.

5.2.7.1. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN INTRACLASE

El *coeficiente de correlación intraclase* (CCI) entre las dos cooximetrías, en la medición de la carboxihemoglobina, fue 0,505; es decir, que la fuerza de la concordancia entre ambas pruebas se encontraba en el límite entre mediocre y moderada (Tabla 5.107).

Concordancia en la medición de COHb	n	CCI	IC 95%	Sig.
Pulsicoximetría y Cooximetría-AE	285	0,505	0,395-0,598	< 0,001

Tabla 5.107. Concordancia entre la pulsicoximetría y la cooximetría en aire espirado:

Coeficiente de correlación intraclase (CCI).

5.2.7.2. MÉTODO DE BLAND-ALTMAN

Para evaluar la concordancia entre el pulsicooxímetro y el cooxímetro para aire espirado, por el *método de Bland-Altman*, **determinamos antes de iniciar el análisis que una diferencia de carboxihemoglobina entre ambos de $\pm 4\%$ sería considerada clínicamente relevante**. Los casos analizados fueron un total de 285.

A través del *plot* de Bland-Altman (Figura 5.50), se representaron las diferencias individuales de COHb entre las dos cooximetrías, donde objetivamos que algunas mediciones habían concordado (diferencia igual a 0), pero la mayoría no.

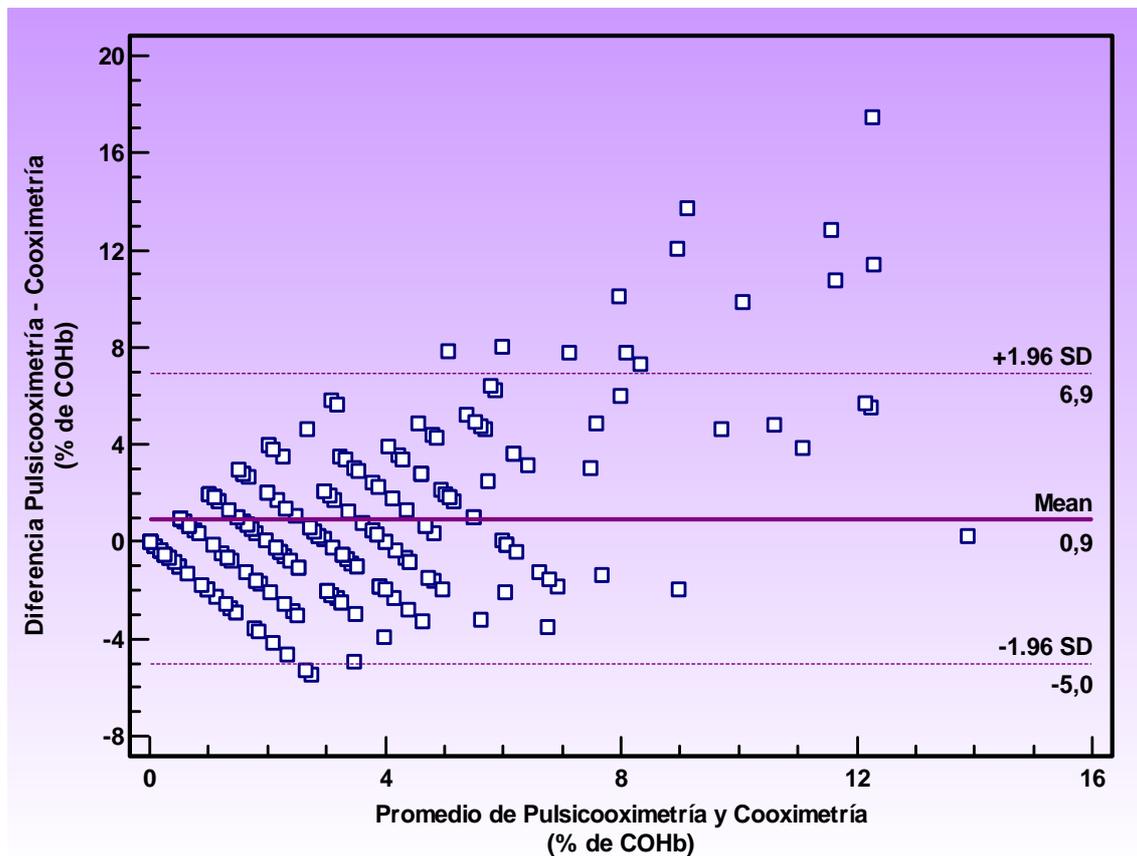


Figura 5.50. Pulsicoximetría *versus* Cooximetría en aire espirado (medición de carboxihemoglobina): *Plot* de Bland-Altman.

El grado de concordancia entre las dos pruebas no fue aceptable (*límites de concordancia* superior e inferior: 6,9% y -5,0%, respectivamente), puesto que superaba la diferencia de $\pm 4\%$ que habíamos fijado *a priori* como clínicamente significativa.

Por tanto, la pulsicoximetría y la cooximetría-AE, en la medición de la COHb para la valoración del consumo de tabaco, no resultaron pruebas intercambiables.

A través del método de Bland-Altman, además, pudimos completar el estudio de la concordancia introduciendo los subgrupos sexo, edad (≤ 49 / ≥ 50 años) y consumo diario de cigarrillos (0 / 1-10 / 11-20 / >20) (Apartados 5.2.7.2.1-3). Los criterios fueron los mismos que en la estadística inferencial (Véase apartado 5.2.2).

5.2.7.2.1. Diferencias por sexo

De los 285 casos analizados, 174 correspondían a mujeres y 111 a hombres (Véase apartado 5.2.2.1).

En la figura 5.51, observamos que no existieron diferencias destacables, en función del sexo, en la concordancia/discordancia entre la pulsicooximetría y la cooximetría-AE.

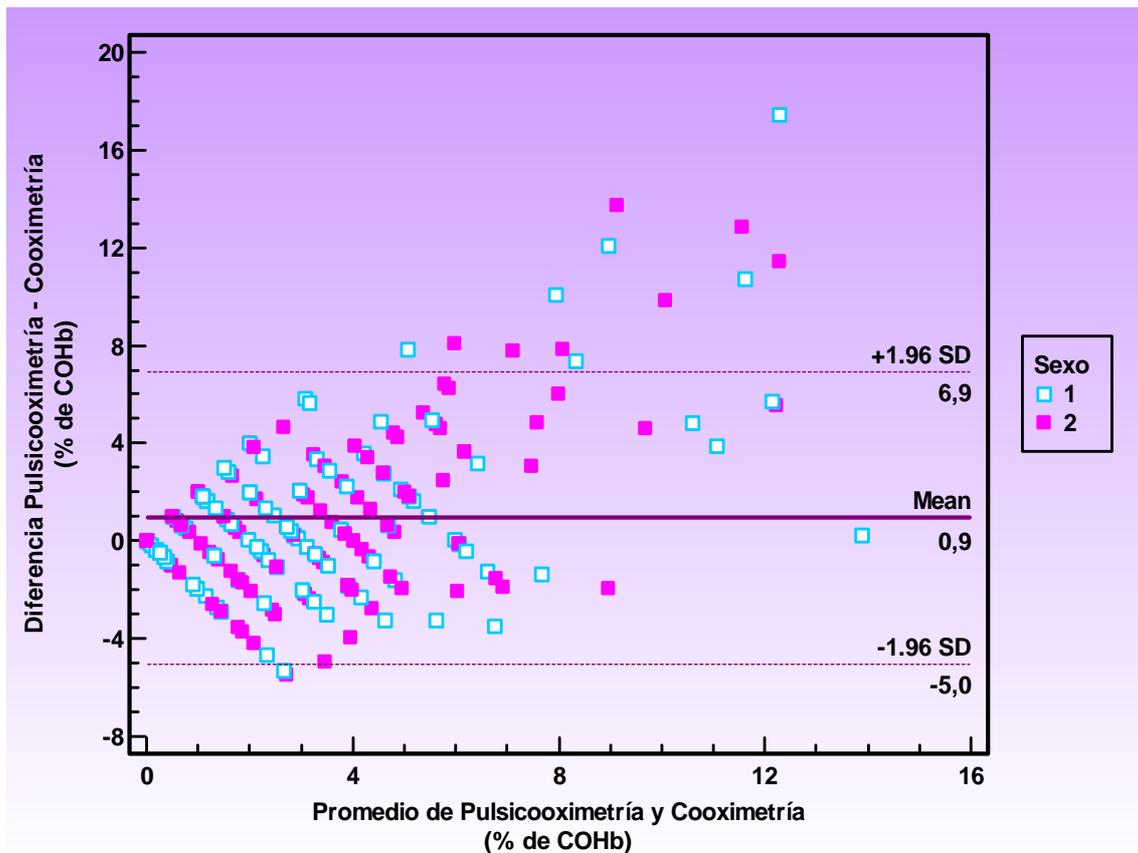


Figura 5.51. Pulsicooximetría *versus* Cooximetría en aire espirado, por sexo:

*Plot de Bland-Altman (1 = **Hombres** / 2 = **Mujeres**).*

5.2.7.2.2. Diferencias por edad

De los 285 casos analizados, 150 correspondían a pacientes con una edad igual o inferior a 49 años, y 135 a pacientes de edad igual o superior a 50 años (Véase apartado 5.2.2.2).

No se observaron diferencias destacables en la concordancia/discordancia entre la pulsicoximetría y la cooximetría-AE, en función de la edad (Figura 5.52).

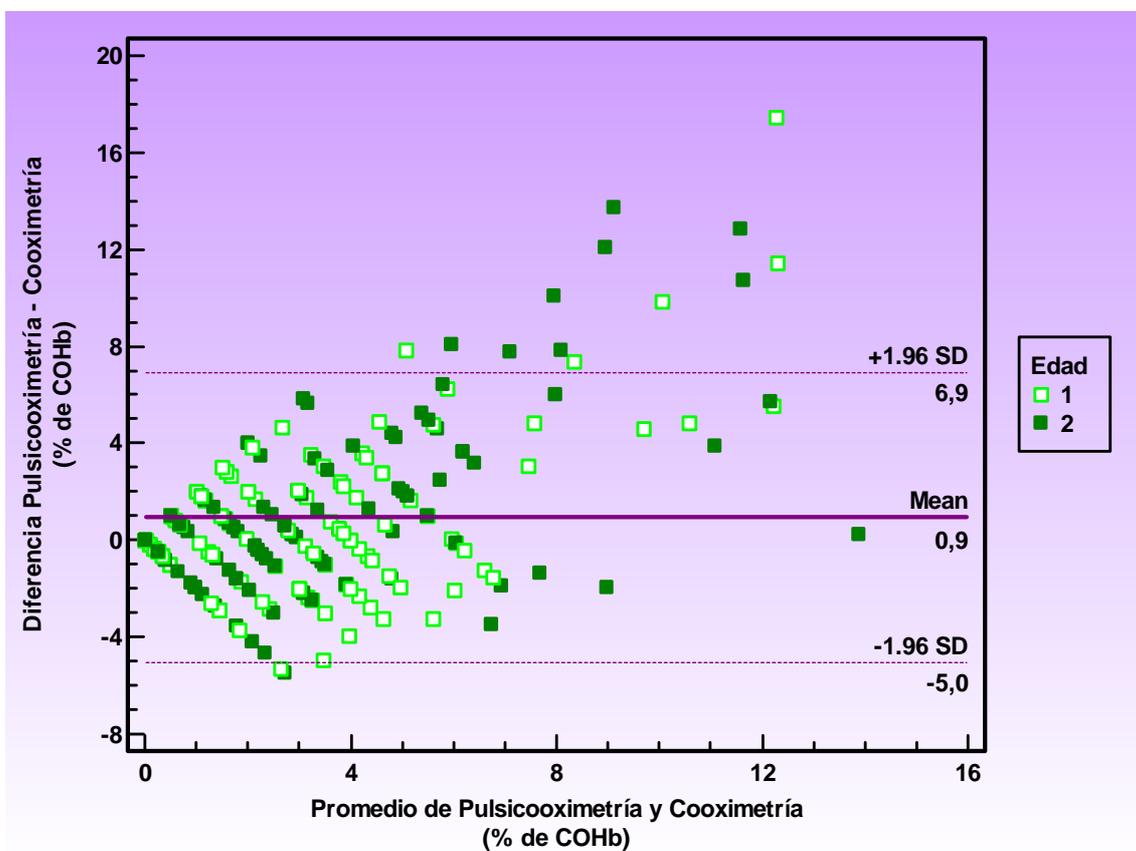


Figura 5.52. Pulsicoximetría *versus* Cooximetría en aire espirado, por edad:

Plot de Bland-Altman (1 = ≤ 49 años / 2 = ≥ 50 años).

5.2.7.2.3. Diferencias por consumo diario de cigarrillos

De los 285 casos analizados, 106 correspondían a no fumadores, 63 a fumadores leves (1-10 cig./día), 78 a fumadores moderados (11-20 cig./día) y, finalmente, 38 a grandes fumadores (>20 cig./día) (Véase apartado 5.2.2.3).

En la figura 5.53, objetivamos que en los no fumadores la pulsicooximetría sobrestimaba con más frecuencia que la cooximetría-AE. En dicho grupo, no existían diferencias de COHb fuera de los límites de concordancia (6,9% y -5,0%).

En cuanto al consumo leve, moderado o grande, no hubo diferencias reseñables; existiendo valores fuera de los límites de concordancia en los tres grupos de fumadores.

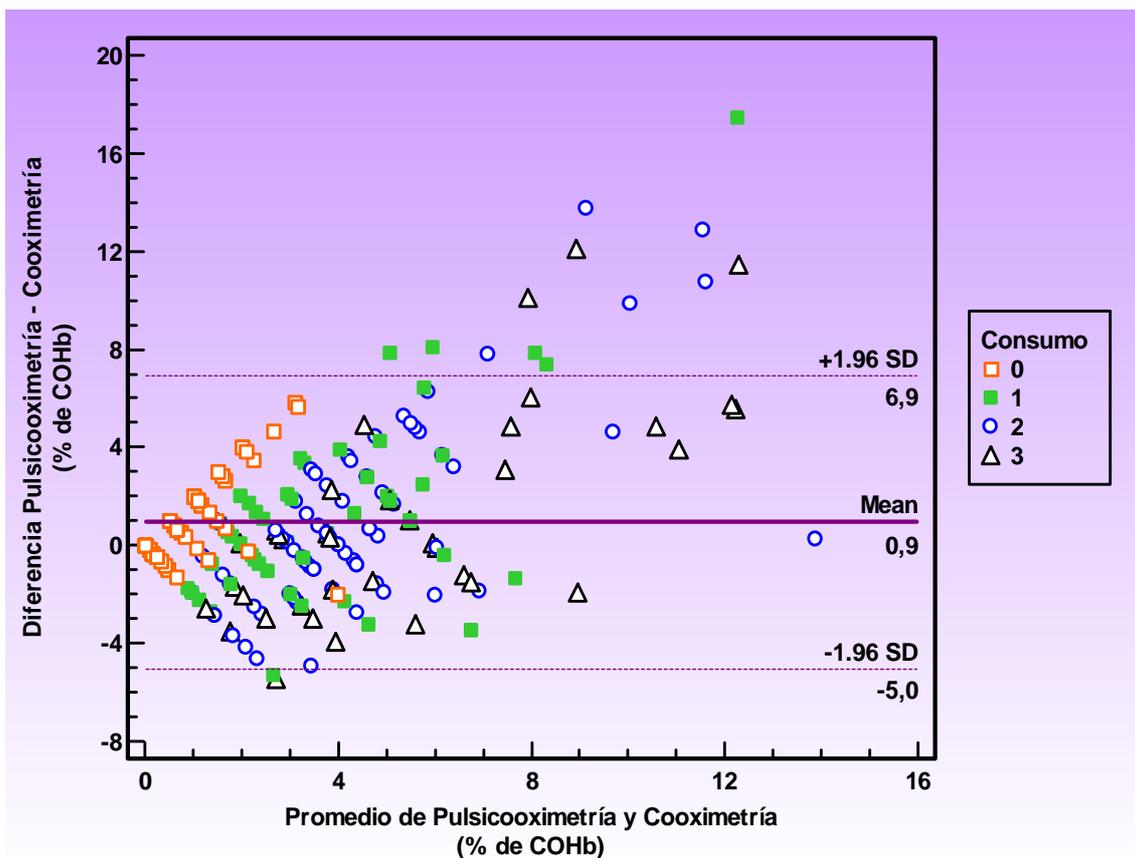


Figura 5.53. Pulsicoximetría versus Cooximetría en aire espirado, por consumo/día:

Plot de Bland-Altman (0 = 0 cig. / 1 = 1-10 cig. / 2 = 11-20 cig. / 3 = >20 cig.).

6. DISCUSIÓN

6.1. ESTUDIO DE FUMADORES

El tabaquismo, catalogado como una enfermedad adictiva crónica, representa la primera causa prevenible de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, su manejo sigue siendo diferente al de otros problemas de salud de tipo crónico, como la diabetes mellitus o la hipertensión arterial, por ejemplo.

En Atención Primaria (AP), solamente alrededor del 50% de los profesionales sanitarios recomienda siempre a sus pacientes el abandono del tabaco, pese a que la mayoría piensa que la dependencia tabáquica debería ser abordada desde este nivel asistencial. Cada año, más del 75% de la población acude a consulta en su centro de salud (CdS), con un promedio de visitas de entre cinco y seis. Por ello, la AP ofrece una magnífica oportunidad de intervenir, durante varias ocasiones, en gran cantidad de fumadores. En este sentido, un diagnóstico y tratamiento adecuados permiten que entre un 30 y un 40% de las personas que dejan de fumar, mantenga su abstinencia al año^{4,302,303}.

En el otro lado, muchos fumadores no valoran su dependencia al tabaco como una enfermedad, sino solo como un vicio o un mal hábito. Esto es debido principalmente a la falta de información sobre las consecuencias reales de fumar, y al prolongado período de latencia entre el inicio del consumo y sus efectos. No obstante, más del 60% de las personas que fuman quiere dejarlo, y la mayor parte ha hecho algún intento encaminado a lograr la abstinencia a largo plazo, bien por su cuenta o con ayuda profesional^{302,303}.

6.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA: EDAD Y SEXO

En nuestro estudio seleccionamos una muestra de 146 pacientes interesados en el cese del tabaquismo, derivados a nuestro Programa de Deshabitación Tabáquica (PDT), que fue organizado en el ámbito de la AP. Tenían una **edad** media de $49,2 \pm 11,5$ años, que resultó ligeramente superior a la de otros trabajos consultados:

- Claveria et ál. (2005) también estudian a fumadores en proceso de abandono del tabaco atendidos en un CdS, obteniendo una media de edad de $40,9 \pm 12,2$ años³⁰⁴.
- El estudio de Lechuga et ál. (2004), que incluye pacientes tratados en la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), tiene un resultado de $40,1 \pm 9,1$ años³⁰⁵.
- En tercer lugar, Nerín et ál. (2003) analizan el perfil de fumadores que requirieron atención en una unidad de tabaquismo, los cuales tienen una edad media de $43,1 \pm 9,1$ años³⁰⁶.

Una posible explicación es que dicha diferencia sea debida a las propias características etarias de la población asignada al CdS de nuestro estudio, donde la cuarta parte de los pacientes tiene una edad igual o superior a 65 años.

Asimismo, destacó que no hubo ningún paciente en el rango de edad de los 18 a los 22 años (la mayoría de edad legal era uno de los criterios de inclusión). Dicho período coincide a grandes rasgos con la etapa de enseñanza superior o prelaboral, por lo que podría pensarse que los jóvenes sean reacios a hacer un intento serio de abandono durante sus estudios superiores, antes de su incorporación al mercado de trabajo. Esto

podría deberse, como hemos comentado previamente, a desinformación con respecto a las consecuencias perjudiciales de fumar; o porque las minimicen; o porque empleen el cigarrillo para afrontar situaciones de estrés durante el estudio y los exámenes; o bien por la aceptación y potenciación del tabaco en su entorno⁴³. Por otro lado, los jóvenes son un grupo que en teoría goza de buena salud, y por ello no acuden con frecuencia a su CdS, resultando más difícil que pudiesen conocer y participar en una consulta antitabaco que se desarrollase en el mismo. También podría ser que se considerasen autosuficientes para dejar de fumar con éxito, ya que no es infrecuente que se expresen con frases como “yo no necesito ayuda para dejarlo” o “yo puedo dejarlo cuando quiera”.

Por tanto, valorando todos estos aspectos, sería importante que los profesionales sanitarios dedicasen mayores esfuerzos a informar a este grupo poblacional sobre su dependencia, y sobre los diversos apoyos que tiene a su disposición.

Queremos reseñar que en el PDT, fuera de nuestro estudio, sí que fueron atendidos un chico de 16 años y una niña de 14, pero no acudieron *motu proprio*, sino por exigencia de sus padres.

Por último, no existieron diferencias significativas en la edad de nuestra muestra en función del género (hombres: $51,2 \pm 12,9$ años; mujeres: $47,9 \pm 10,4$ años; NS).

Con relación al **sexo**, los pacientes de nuestro estudio fueron mayoritariamente mujeres (61,6%). Si comparamos este resultado con el de los trabajos a los que hacíamos referencia previamente al analizar la edad, fue similar al de Lechuga (62,1% de mujeres), pero opuesto al de Nerín (donde el 62,1% eran varones); mientras que en el estudio de Clavería se obtiene un porcentaje semejante de hombres y de mujeres (52,0 y 48,0%, respectivamente)^{304,305,306}.

6.1.2. HÁBITO TABÁQUICO

Según la Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias (ESTUDES, 2008), dirigida a estudiantes españoles de Secundaria, de 14 a 18 años, el tabaco es la primera droga que prueban, situándose la **edad** media **de inicio en el consumo** en 13,3 años⁶³.

Sin embargo, la mediana de la edad a la que nuestros pacientes consumen su primer cigarrillo fue superior (16,0 años), llevando de media $32,6 \pm 11,4$ **años fumando** hasta acudir a nuestro PDT. Hay que tener en cuenta que en nuestro estudio teníamos pacientes nacidos desde principios de los años treinta hasta finales de los años ochenta, mientras que en la ESTUDES de 2008 solo participaron adolescentes nacidos a principios de la década de los noventa; y por tanto son varios los motivos que podrían explicar esta diferencia: una sociedad que actualmente es más liberal, mayor permisividad por parte del entorno familiar, más facilidades de acceso al producto, la fuerte influencia de los amigos o compañeros, o la necesidad imperiosa de sentirse diferentes o de destacar frente al resto. En nuestro trabajo, no hallamos diferencias significativas en la edad de inicio entre los pacientes más jóvenes y los más mayores.

Encontramos que los hombres empezaron a fumar antes que las mujeres ($15,9 \pm 3,4$ años frente a $17,1 \pm 4,3$ años), diferencia que no se produce en la ESTUDES de 2008 donde el resultado es prácticamente idéntico en chicos y chicas (13,2 y 13,4 años, respectivamente)⁶³, lo cual supone una muestra más de que el hábito de fumar ha cambiado en las últimas décadas. Nuestros pacientes varones, además, consumían tabaco desde hacía más años.

En este sentido, Infante y Rubio-Colavida (2004) señalan que los hombres no solo prueban antes su primer cigarrillo, sino que también se convierten en consumidores diarios a una edad más temprana; aunque el tiempo que transcurre entre ambos acontecimientos es menor en las mujeres³⁰⁷.

Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en la edad de inicio del consumo entre los pacientes con Síndrome Metabólico (SM) y los que no tenían dicho diagnóstico; pero sí que los primeros llevaban más años fumando, lo cual se podría explicar porque la prevalencia de SM aumenta de forma paralela a la edad³⁰⁸ (como resultó en nuestro estudio con la definición de la IDF, la utilizada para la inferencia).

Por último, no hubo diferencias, en función del consumo diario, en la edad de inicio ni en los años fumando.

Respecto al **consumo diario de tabaco**, B. Alonso et ál. (2006), en su artículo sobre la epidemiología del tabaquismo, hablan de una media alrededor de los 15 cigarrillos, en los fumadores españoles de 16 o más años⁵⁹. Este dato fue semejante en nuestro trabajo, donde la mediana fue 20,0 cig./día (rango intercuartílico, 10,0-20,0). Sin embargo, hay que destacar que todos nuestros pacientes eran mayores de edad, y quizá éste sea uno de los motivos de la pequeña diferencia entre ambos valores; puesto que, como también señalan Alonso et ál., el consumo por día es considerablemente inferior hasta los 18 años⁵⁹. Otra explicación podría ser que los fumadores leves estuviesen más conformes con su consumo que el resto de fumadores, mostrando una menor predisposición a seguir una terapia de deshabituación, hecho que situaría el consumo medio, por tanto, en un nivel más alto.

Por otro lado, la Encuesta Nacional de Salud (ENS) española del año 2003 recoge que el 25,0% de los fumadores diarios tiene un consumo leve (1-9 cig.) y el 28,4% moderado, mientras que la mayoría (46,6%) fuma de manera importante (≥ 20 cig.)⁶¹.

En la ENS de 2006, el porcentaje de fumadores diarios leves es similar (24,8%). No obstante, aumenta ligeramente el de aquellos que consumen de forma moderada (32,9%) a expensas de una disminución en el de fumadores importantes (42,3%), aunque estos últimos siguen siendo el grupo mayoritario⁶⁰.

Nuestro trabajo siguió esta tendencia hacia un consumo moderado. Así, más de la mitad de la muestra (52,1%) fumaba entre 11 y 20 cig./día, siendo muy inferior el porcentaje de grandes fumadores (21,9%), mientras que el de fumadores leves fue similar (26,0%). Sin embargo, hay que tener en consideración algunas diferencias metodológicas, como que los participantes de las ENS tienen 16 años o más, y que en ellas el número de cigarrillos de cada grado de consumo no es exactamente igual al utilizado por nosotros con base en el test de Fagerström. En este sentido, también podría haber influido el hecho de que los pacientes, como indican Bellido et ál. (2001), tienden a autodeclarar los cigarrillos que fuman diariamente en múltiplos de diez³⁰⁹. En la figura 5.45 observamos que, en efecto, la concentración de valores fue mayor en los puntos donde el consumo era múltiplo de diez.

En tercer lugar, en nuestro estudio no hubo diferencias significativas en el consumo diario por sexo. Este resultado contrastó con el de la ENS del año 2006, donde la mitad de los varones fumadores diarios son consumidores importantes, frente al 31,6% en el caso de las mujeres, las cuales tienen principalmente un consumo intermedio⁶⁰.

Tampoco obtuvimos diferencias en relación con la edad. Sin embargo, en dicha ENS, los fumadores diarios de 16 a 24 años tienen sobre todo un consumo leve-moderado, que se convierte en moderado-importante en el rango de edad de 25 a 34 años. Entre los

35 y los 64 años alrededor de la mitad de los fumadores diarios consumen 20 o más cig./día, mientras que a los 65-74 años el consumo tiende a moderarse, siendo fundamentalmente leve en los de 75 o más años⁶⁰. Nuestro resultado quizá fuese debido a que, al dividir la muestra en jóvenes (≤ 49 años) y mayores (≥ 50 años), el consumo a grandes rasgos menor en los pacientes de edades extremas hubiese compensado el consumo más importante en las edades intermedias.

Por último, resultó que tanto los pacientes con SM, como aquellos sin él, fumaban prácticamente la misma cantidad diaria de cigarrillos. Asimismo, las diferencias en la prevalencia de SM entre los grandes fumadores y el resto no llegaron a alcanzar la significación estadística. Este dato apoyaría la idea de que no existe un umbral de seguridad para el consumo de tabaco, tal y como apuntan Jiménez et ál. (2003). No obstante, dichos autores señalan que la probabilidad de desarrollar patologías relacionadas con el tabaquismo activo es más alta en personas que fuman diariamente una cantidad mayor de cigarrillos, que en aquellas que fuman menos²⁰³. En cualquier caso, este tema será abordado en profundidad en el apartado 6.1.4, cuando hablemos del SM y sus componentes en función del consumo.

En la historia clínica de un fumador se pueden englobar en un solo concepto los cigarrillos fumados al día y los años de consumo. Este concepto recibe el nombre de **índice paquetes-año**, el cual orienta a los profesionales sobre la dificultad de un fumador para modificar su conducta adictiva, entre otras utilidades. Se utiliza, junto con el nivel de monóxido de carbono (CO) en aire espirado, para determinar el grado de tabaquismo, teniendo más peso el CO²⁰³. Nuestros fumadores, con una media en el índice paquetes-año de $30,5 \pm 21,5$ y una de $24,5 \pm 13,1$ ppm de CO, fueron globalmente un grupo con un tabaquismo moderado-intenso.

Como era de esperar, por incluir el tiempo de consumo acumulado en su fórmula de cálculo, el índice paquetes-año fue superior en los individuos más mayores ($36,8 \pm 22,9$ frente a $24,5 \pm 18,1$). Por tanto, estos pacientes tenían *a priori* una probabilidad más baja de culminar con éxito su intento de abandono del tabaco²⁰³; y, efectivamente, resultó que los más jóvenes consiguieron dejarlo con más frecuencia que ellos (52,7% vs. 34,7%).

Las diferencias por sexo y SM, sin embargo, no fueron estadísticamente significativas.

Para medir la **dependencia física** por la nicotina el **test de Fagerström (FTND)** es una herramienta sencilla, pero muy útil, que se ha convertido en indispensable como punto de partida en el estudio y tratamiento de un fumador. La dependencia alta es un factor asociado a la obtención de tasas de abstinencia más bajas⁴³.

Fu et ál. (2011), en su reciente trabajo sobre la dependencia nicotínica en la población española, comparan sus resultados (media de 2,8 puntos en el FTND de fumadores mayores de edad) con los de otros estudios españoles, señalando que los fumadores que se encuentran en un contexto clínico de deshabituación tabáquica presentan una ***puntuación total*** más alta en el FTND³¹⁰. Nuestra investigación reforzaría esta conclusión, al obtener una mediana de 5,5 puntos. La explicación podría ser la percepción de un menor autocontrol por parte de los fumadores más dependientes, que les llevaría a buscar ayuda profesional para el abandono del tabaco³¹⁰.

Por otro lado, Jiménez-Ruiz y el propio Fagerström (2003) apuntan el porcentaje de fumadores clasificados en cada uno de los cinco ***grados de dependencia física***, según los puntos obtenidos en el FTND. Así, aproximadamente el 20% tiene dependencia muy baja, el 30% baja, alrededor del 30% moderada, el 15% alta y, finalmente, solo el 5% muestra un grado extremo de dependencia física²⁰².

Los porcentajes obtenidos en nuestro estudio se recogen en la tabla 6.1. Nuestros resultados solo se asemejan a los de los autores anteriores en el caso de dependencia moderada, mientras que los grados alto y extremo fueron mucho más frecuentes, a expensas de los grados bajo y muy bajo. Esto podría deberse al mismo motivo, explicado previamente, de una sensación de menor control sobre su consumo en las personas con mayor dependencia, que les conduciría a solicitar tratamiento específico. Si bien Jiménez-Ruiz y Fagerström no detallan ningún contexto, de haberse tratado de pacientes en deshabituación del tabaco, y no de fumadores en general, pensamos que lo habrían especificado en su artículo²⁰².

Grado	Frecuencia
Muy bajo	12 (8,2%)
Bajo	23 (15,8%)
Moderado	38 (26,0%)
Alto	48 (32,9%)
Extremo	25 (17,1%)

Tabla 6.1. Dependencia física al tabaco (Test de Fagerström).

La inmensa mayoría de los trabajos revisados únicamente recogen, al valorar la dependencia física al tabaco mediante el FTND, los dos aspectos que acabamos de comentar (puntuación total del test y grados de dependencia). Adicionalmente, nosotros estudiamos *pregunta a pregunta* el test de Fagerström (Anexo 1), con el objetivo de conocer más profundamente las características del hábito de fumar de nuestros pacientes (el consumo diario de tabaco, que forma parte del test, ha sido analizado previamente).

De esta forma, observamos que casi el 80% de los fumadores de nuestro estudio consumía su primer cigarrillo del día en los primeros treinta minutos después de levantarse (el 29,4% lo hacía dentro de los cinco primeros minutos), siendo valorado

por el 69,9% como el cigarrillo más necesario de todos los fumados diariamente. Además, el 63,7%, después de ese primer pitillo, no esperaba mucho tiempo para consumir algunos más.

Estos resultados no son de extrañar si tenemos en cuenta la propia neurobiología de la adicción nicotínica, ya que con la abstinencia mantenida mientras el fumador duerme, la nicotina desciende hasta su nivel más bajo y un importante número de receptores colinérgicos se reactivan. El primer cigarrillo es el que desensibiliza más fuertemente estos receptores y desencadena una liberación mayor de dopamina, obteniendo así el fumador mayor satisfacción cuando lo consume. Los demás cigarrillos del día incrementan lentamente la concentración basal de nicotina, asegurando una cantidad suficiente de receptores desensibilizados, que evite el cuadro de abstinencia secundario a la hiperactivación colinérgica³⁸.

Sin embargo, en el estudio de Marchena et ál. (2004), sobre el tabaquismo en empleados de centros asistenciales geriátricos, los resultados difieren bastante. Así, el porcentaje que fuma su primer cigarrillo dentro de la primera media hora tras levantarse es la mitad que en el nuestro (40,0%), siendo también inferior el de aquellos que consideran ese pitillo el más importante del día (solo un 44,9%)³¹¹.

Siguiendo con el análisis pormenorizado del FTND, a la gran mayoría de nuestros pacientes (84,9%) no le resultaba difícil no fumar en lugares donde estaba prohibido hacerlo, lo cual es destacable, sobre todo si tenemos en cuenta que en el 43,8% de los casos el test fue realizado cuando ya había entrado en vigor la ampliación de la Ley Antitabaco, por la que se restringían aún más los espacios en los que se permitía fumar. Nuestro dato fue incluso algo superior al del referido trabajo de Marchena (79,3%), el cual es previo a dicha ley³¹¹. En vista de ambos resultados, podríamos reconocer no solo un respeto (no siempre conformidad), por parte de los fumadores, a las legislaciones

vigentes en materia de consumo de tabaco, sino también un respeto al derecho a la salud de los no fumadores, basado en la concienciación sobre los efectos negativos del tabaquismo pasivo.

Por otro lado, dentro de nuestra muestra fueron pocos los que conseguían autocontrolarse para no fumar cuando estaban enfermos (14,4%). En esto podría haber influido, seguramente, el hecho de que muchos fumadores desconocen los verdaderos efectos de su dependencia, o bien les restan importancia. No obstante, en el caso de Marchena, ese porcentaje asciende a un 71,4%, debido posiblemente a que su población de estudio (trabajadores de residencias geriátricas) esté más informada y concienciada sobre aspectos relacionados con la salud y la enfermedad³¹¹.

Finalmente, no existieron diferencias significativas, en función del sexo/edad/SM, en la puntuación total del FTND, ni en los grados de dependencia física obtenidos a partir del test, ni tampoco analizando cada pregunta del test por separado (con la única excepción de que los pacientes con SM, con más frecuencia que aquellos sin él, fumaban aun estando enfermos).

Pese a esto, hemos comentado ya que los fumadores más jóvenes de nuestro estudio, que tenían un índice paquetes-año inferior, lograron la abstinencia más frecuentemente que los de una edad mayor.

Marchena et ál. encuentran que las mujeres, con mayor frecuencia que los hombres, consumen su primer cigarrillo en los cinco primeros minutos tras levantarse (16% vs. 0%), y además lo valoran como el más importante del día (48% vs. 24%)³¹¹.

Sí que hallamos algunas diferencias significativas en función del consumo, como que los fumadores importantes (>20 cig./día), con más frecuencia que el resto, esperaban menos tiempo para fumar una vez levantados (pregunta 5, incluida precisamente en el test de Fagerström reducido o abreviado)¹³⁰ y consideraban difícil no encender un

cigarrillo en espacios restringidos. Estos datos resultaron comprensibles, puesto que el consumo está relacionado directamente con la dependencia. No obstante, no se alcanzó la significación estadística al valorar el cigarrillo más necesario del día (a pesar de que algunos autores señalan esta pregunta, la primera, como una de las más reveladoras)²⁰³ ni en el hecho de consumir incluso estando enfermos.

En relación con estos hallazgos, los grandes fumadores de nuestro trabajo, como veremos, no lograron reducir su consumo con tanta frecuencia como los que fumaban menos. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto a la abstinencia.

Por último, analizamos el número de **convivientes fumadores activos** que tenían nuestros pacientes. Las consecuencias de vivir con un fumador (o varios) han sido descritas por muchos autores, que señalan no solamente los efectos perniciosos del tabaquismo pasivo, sino también datos como que el número de niños/as que consumen tabaco, si sus padres son fumadores, es mayor que si éstos no fuman o solo lo hace uno de ellos³¹²; o que tener hermanos/as mayores que fumen puede determinar de manera muy importante el inicio y la consolidación del consumo en los adolescentes^{313,314}. Asimismo, se ha demostrado que el riesgo de experimentar con el tabaco es casi cuatro veces mayor en aquellos niños/as que lo compran para sus mayores³¹².

De nuestra muestra, compuesta por fumadores adultos, algo más de la mitad no convivía con ningún otro fumador, bien porque el resto de miembros del hogar no consumía (88% de los casos), o bien porque hubo pacientes que vivían solos (12%).

Esto favorece que un intento de abandono del tabaco sea en teoría más fácil, al no tener en el hogar el objeto de tentación ni el estímulo negativo de otros consumidores; pero sí que poder contar, por el contrario, con el apoyo o la presión de los convivientes no fumadores, en caso de que la persona que quiere dejar de fumar no viva sola⁴³.

Respecto a aquellos que convivían con fumadores activos, la gran mayoría lo hacía con 1 fumador, siendo muy pocos los pacientes que vivían con 2 o 3, y ninguno con 4 o más. Podría pensarse que esta convivencia redundaría en un mayor número de situaciones de consumo que cuando el sujeto vive con no fumadores o solo.

Con relación a todo esto, resultó en nuestro estudio que los pacientes que diariamente fumaban más cigarrillos tenían una media de convivientes fumadores activos significativamente más alta que aquellos con un consumo más bajo ($0,8 \pm 0,6$ frente a $0,5 \pm 0,7$). Expresado de otra forma, el 65,6% de los grandes fumadores, frente al 43,9% de los fumadores leves-moderados, convivía con al menos otro consumidor ($p = 0,029$). Además, como hemos avanzado ya, precisamente los fumadores importantes redujeron su consumo con una frecuencia menor que el resto.

No encontramos diferencias significativas en la media de convivientes fumadores, sin embargo, por sexo, edad ni SM.

6.1.3. DESHABITUACIÓN TABÁQUICA

Se calcula que una tercera parte de los adultos que consumen tabaco lleva a cabo cada año un intento serio de dejarlo y que tres cuartas partes de los fumadores lo han intentado en al menos una ocasión^{110,315}.

En nuestro trabajo, solo el 15,8% no había permanecido en abstinencia ni un solo día desde que comenzaron a consumir cigarrillos diariamente; bien porque hubo pacientes que ni siquiera se habían planteado, antes de nuestro PDT, dejar de fumar; o bien porque los hubo que nunca se lo habían propuesto de manera firme y decidida.

E. Becoña (2004) indica que el consumo importante es una de las variables asociadas negativamente a lograr y a mantener la abstinencia del tabaco, ya que traduce una alta dependencia nicotínica⁴³. Sin embargo, en nuestro estudio no hubo diferencias significativas por consumo/día en el **tiempo máximo sin fumar previamente al PDT**, el cual fue corto (1-30 días) en la mayoría de nuestros pacientes (33,6%). En los cuatro grupos que fueron analizados seguidamente (abstinencia máxima en el pasado de hasta 3, 6, 12 y 36 meses, respectivamente), los porcentajes resultaron similares (alrededor del 10% en los cuatro). Por tanto, estos datos no concordaron con el hecho de que las recaídas se producen mayoritariamente en los primeros seis meses sin fumar³¹⁵.

Asimismo, se considera que a los 5 años del último cigarrillo un individuo ha superado con éxito su deshabituación del tabaco y se convierte en exfumador, siendo mínima la probabilidad de que recaiga^{118,315}. En este sentido, apenas el 4,1% de nuestra muestra había vuelto a fumar después de conseguir una abstinencia en el pasado superior a 5

años, aunque resultó superior al porcentaje que había sufrido una recaída tras haberse mantenido sin fumar entre tres y cinco años (0,7%).

Por último, no se detectaron diferencias significativas en el tiempo máximo en abstinencia, antes del PDT, ni por sexo ni edad, pero sí por SM: Los pacientes con ese diagnóstico permanecieron sin fumar entre 1 y 6 meses, antes de participar en el programa, con más frecuencia que aquellos sin él (32,7% vs. 18,6%); mientras que estos últimos lo hicieron, más frecuentemente que los primeros, por períodos iguales o superiores a un año (21,6% vs. 4,0%).

El haber logrado dejar el tabaco con anterioridad es un factor predictivo positivo de que el intento siguiente será probablemente más eficaz⁴³. Sin embargo, no todos los fumadores se encuentran igual de preparados para abandonar el tabaco en un futuro inmediato³¹⁶. Gracias al modelo de **fases de cambio de Prochaska y DiClemente** los profesionales podemos diferenciar a los fumadores interesados en dejar de fumar de aquellos que no lo están y así llevar a cabo la intervención más adecuada para cada estadio. No encontramos consenso en la literatura respecto al porcentaje de fumadores clasificados en las distintas etapas:

- Así, como señalan Jiménez-Ruiz et ál. (2000), existen trabajos europeos y americanos en los que la mayoría de los fumadores son contempladores, al igual que sucede en el estudio español IBERPOC (precontemplación: 38,7%; contemplación: 57,7%; preparación: 3,6%)^{317,318}.
- Otros autores también apuntan esto, pero recogen un porcentaje de fumadores en la etapa preparatoria más alto (30-35, 50 y 15%, respectivamente)^{2,315}.

- Sin embargo, los hay que hablan de una mayoría de pacientes en estadio precontemplativo, tanto en España (alrededor de un 68, 25 y 7%, respectivamente) y otros países europeos, como en EE.UU.^{43,310,316}.

En nuestro estudio, el 68,5% estaba en fase de preparación, mientras que el resto se encontraba en la etapa contemplativa. No hubo ningún paciente en precontemplación, debido a que uno de los criterios de inclusión era querer dejar el tabaco en los 6 meses siguientes. Seguramente éste fuera uno de los motivos por el que nuestro porcentaje de sujetos en preparación resultó tan elevado. Además, influiría el hecho de que los fumadores participaban en un PDT, siendo lógico pensar, por tanto, que estuvieran interesados en dejar de fumar lo antes posible (esto es, mejor en un período de 1 mes que de 6 meses).

Por otro lado, destacó que los pacientes más jóvenes estaban más predispuestos a abandonar su dependencia, puesto que se encontraban, con más frecuencia que los de mayor edad, en fase preparatoria (77,0% vs. 59,7%). Este resultado contrastó con el obtenido en el estudio de Fu, al que nos hemos referido previamente, donde son los fumadores más mayores los que están más preparados³¹⁰.

Según esto, podría pensarse que en la población general la idea de dejar el tabaco sea más firme en los fumadores con más años, mientras que a la hora de participar en una terapia antitabaco sean los más jóvenes los que adquieran un autocompromiso más fuerte. De hecho, nuestros pacientes de menor edad dejaron de fumar con más frecuencia que los más mayores. Seguramente, en esto también influyera la motivación con la que afrontaban el intento de abandono⁴³, ya que, como comprobaremos a continuación, resultó que los más jóvenes estaban más motivados. No hay que olvidar que, además, tenían un índice paquetes-año inferior.

Asimismo, los pacientes sin SM se encontraban más predispuestos a dejar de fumar que aquellos con ese diagnóstico (Preparación: 74,2% vs. 57,1%). También estaban más motivados, como veremos.

Por último, no encontramos diferencias significativas, ni por sexo ni por consumo, en las etapas de cambio de Prochaska y DiClemente.

Una vez establecida la fase de cambio, el profesional tiene la posibilidad de evaluar la **motivación** de los pacientes interesados en despedirse definitivamente del tabaco, siendo el **test de Richmond** el instrumento más conocido para su medición. La alta motivación es un elemento asociado a la consecución de mejores tasas de abstinencia⁴³.

De la misma manera que hicimos con el test de Fagerström, analizamos la puntuación total del de Richmond, los grados de motivación según los puntos obtenidos y cada pregunta del cuestionario.

En primer lugar, encontramos una ***puntuación total*** con mediana de 7,0, sobre un máximo de diez puntos. Hay que recordar que trabajamos con sujetos que decidieron participar voluntariamente en nuestro PDT, porque tenían la intención de dejar de fumar en un tiempo inferior a seis meses. De hecho, un porcentaje importante consiguió abandonar su dependencia (43,8%).

Marqueta et ál. (2008), al examinar este test en fumadores que solicitan atención en una unidad de tabaquismo, obtienen el mismo resultado ($6,97 \pm 1,60$ puntos) pero en el grupo que únicamente se presenta a la primera entrevista clínica, no acudiendo posteriormente a ninguna sesión de tratamiento²¹⁴.

Por otro lado, Córdoba et ál. (2000), que estudian a fumadores que consultan en su CdS por cualquier motivo; hallan una puntuación muy similar ($6,98 \pm 2,80$ puntos) en aquellos que con posterioridad logran dejar el tabaco²¹³.

En conclusión, pacientes con la misma motivación inicial según el test de Richmond, han tenido desenlaces diferentes en su deshabitación tabáquica, por lo que la puntuación obtenida en dicho cuestionario debería ser interpretada con precaución. La motivación es difícil de medir de forma objetiva; y además es algo variable y modificable, que tiene que ser trabajado a lo largo del proceso de cambio, tanto por el profesional como por el propio paciente²¹⁴.

Respecto a los *grados de motivación*, según los puntos obtenidos en el test de Richmond, destacó que apenas el 6,2% tenía una alta motivación para dejar el tabaco, a pesar de que estudiamos a fumadores que se apuntaron de forma voluntaria al PDT. La mayoría, más de la mitad, estaba solo moderadamente motivada, seguida de un porcentaje importante de sujetos poco motivados (casi el 40%) (Tabla 6.2).

Grado	Frecuencia
Bajo	58 (39,7%)
Moderado	79 (54,1%)
Alto	9 (6,2%)

Tabla 6.2. Motivación para el abandono del tabaco (Test de Richmond).

Estos resultados fueron semejantes a los obtenidos por Bustamante et ál. (2005), en fumadores que demandan tratamiento en una unidad de tabaquismo en régimen ambulatorio. Así, también la mayor parte tiene una motivación moderada (56,7%), seguida igualmente de aquellos con un grado de motivación bajo (29,1%), y por último de los más motivados (14,2%), como sucedió en nuestro estudio³¹⁹.

Dichos autores justifican esa falta de motivación en que los pacientes, con mayor frecuencia de la esperada, acuden a las consultas de tabaquismo para que los profesionales sean quienes curen su dependencia, aunque ellos no estén muy

convencidos de lo que van a hacer, debido a la escasa confianza en que el tratamiento psicofarmacológico funcione³¹⁹.

Otra posible explicación de la escasa motivación nosotros la encontramos en el propio cuestionario, al analizarlo *pregunta a pregunta* (Anexo 2). Ya hemos visto que la gran mayoría de nuestros pacientes se encontraba en la fase preparatoria de Prochaska y DiClemente (es decir, con intención de dejarlo antes de 1 mes); sin embargo, poco más de la mitad respondió en el test (tercera cuestión) que intentaría dejarlo en quince días, y solo el 15,1% dio esa respuesta con total convencimiento. Podría pensarse que en lugar de sujetos poco motivados, realmente fueran personas conscientes de que, para un cambio tan importante como es despedirse del tabaco para siempre, sería necesario un tiempo de preparación personal y de su entorno algo superior a simplemente un par de semanas. De hecho, resultó que la mediana del tiempo empleado en conseguir la abstinencia, en nuestro estudio, fue 23,0 días.

Al hilo de esto, hallamos que los fumadores sin SM se mostraron decididos a intentar el abandono en ese corto plazo con mayor frecuencia que aquellos que lo tenían (58,8% vs. 34,7%). La razón podría ser que pesase más el deseo en los primeros de preservar su buena salud que el de no empeorar sus problemas derivados del tabaquismo (o no desarrollar otros nuevos) en los pacientes con diagnóstico de SM (en éstos fue más frecuente el negarse en rotundo a este respecto).

En este sentido, los datos obtenidos por edad, en concreto en los más jóvenes, fueron en la misma línea que los hallados en aquellos sin SM.

En el resto de preguntas del test de Richmond, encontramos resultados acordes con el contexto de deshabitación:

- Así, todos los participantes, sin excepción, respondieron que querían dejar de fumar si pudieran lograrlo fácilmente. Esto nos ha generado dudas sobre la

utilidad de formular esta cuestión (la primera) a fumadores que acudan a una terapia para el cese del tabaquismo, porque se podría presuponer una respuesta afirmativa.

Más claro estaría su rendimiento en, por ejemplo, fumadores que consulten en AP por cualquier motivo, para de esa forma distinguir a los consumidores disonantes de los consonantes, es decir, a los que quieran abandonar el tabaco de los que no.

- Asimismo, una amplia mayoría (cercana a un 70%) no solamente tenía mucho interés en dejarlo, sino que además confiaba en no fumar transcurridos 6 meses.

Continuando con el análisis de la motivación, resultó que los pacientes más jóvenes, así como aquellos que no tenían SM, alcanzaron una puntuación total mayor en el test de Richmond y tenían con más frecuencia una motivación moderada-alta que los de más edad y aquellos con SM, respectivamente. Con relación a estos hallazgos, destacó lo siguiente:

- Los más jóvenes lograron la abstinencia más frecuentemente que los de una edad superior (52,7% vs. 34,7%). Es importante tener en cuenta, además, que su índice paquetes-año era menor y que estaban más preparados; lo cual, igual que el estar más motivados, aumentaba sus probabilidades de éxito⁴³.
- Considerando como fecha de alta el fin del PDT (y no la última consulta de cada paciente), hubo una tendencia (no significativa) a que los individuos sin SM que dejaron de fumar permanecieron en abstinencia continua un tiempo mayor que los diagnosticados de SM ($101,2 \pm 51,9$ días frente a $74,7 \pm 45,8$ días; NS). Hay que recordar, además, que se encontraban más preparados. Conviene señalar que los pacientes, después de su última visita, podían contactar telefónicamente con el equipo terapéutico del PDT para concertar una nueva cita en caso de recaída.

Flórez et ál. (2009) encuentran, en su estudio sobre el tabaquismo en función de la edad (<60 años frente a ≥ 60 años), que el motivo más importante para abandonar el tabaco, en los más jóvenes, es el miedo a padecer enfermedades en el futuro; mientras que, en los de mayor edad, influye más el presentar ya síntomas relacionados con su dependencia (tos, expectoración, disnea...) ³²⁰. Dicha clínica podría ser, precisamente, una de las causas de que los pacientes más mayores estuvieran menos motivados, al pensar que el daño ya estaba hecho ^{110,320}. O, por el contrario, podrían haber considerado que, pese a llevar muchos años fumando, seguían con vida, quitando importancia a los efectos deletéreos del tabaco, y restando así motivación a su intento de abandono ¹¹⁰.

Cualquiera de estos dos razonamientos se podría aplicar a las mismas diferencias (en la puntuación total del test y en el grado de motivación), halladas entre los sujetos con SM y los que no tenían ese diagnóstico, y que acabamos de comentar.

Además, los más mayores, en caso de creer que el daño no fuese irreversible, podrían haber pensado que ya no vivirán lo suficiente como para repararlo, perdiendo de esa forma motivación. En ese pensamiento influiría el hecho de que el riesgo de las principales patologías asociadas al tabaquismo (cáncer, enfermedades cardiovasculares, EPOC, etc.) disminuye o incluso se puede igualar al de los no fumadores en algunos casos, después de varios años o lustros en abstinencia ¹¹⁰.

No obstante, otros autores, como González-Torrente et ál. (2006), apuntan justamente lo contrario, es decir, que supondría un importante acicate para el abandono el padecer molestias que el fumador identifique como derivadas de su adicción ³²¹.

También podría ser que la menor motivación en los individuos más mayores fuese debida a que, por una cuestión de edad, hubiesen intentado más veces dejar de fumar, sin conseguirlo. Esto haría que afronten un nuevo reto con expectativas más bajas que las personas más jóvenes, con posiblemente menos fracasos sobre sus espaldas.

En conclusión, sería importante tener presentes todas estas consideraciones a la hora de trabajar la motivación de los fumadores más mayores, centrando los esfuerzos en la información, por un lado, de las verdaderas y graves consecuencias del consumo de tabaco; y, por otro, de los beneficios a corto y largo plazo de su abandono, independientemente de la edad³²⁰.

Por último, mencionar que no hubo, ni por sexo ni por consumo diario de tabaco, diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los aspectos relacionados con la motivación.

Llamó la atención en nuestro estudio que, aunque los hombres y las mujeres estaban igual de preparados, igual de motivados y tenían la misma dependencia, los varones que lograron dejar el tabaco lo hicieron en un tiempo significativamente más corto que las mujeres ($21,0 \pm 20,1$ días frente a $39,4 \pm 34,0$ días). Quizá podrían haber influido las diferencias caracteriales entre ambos sexos, en concreto, que los hombres posiblemente sean más impacientes cuando se trata de conseguir algo (en este caso, la abstinencia); o haber influido una especial preocupación de las mujeres por aumentar de peso al dejar de fumar³²².

Generalmente, el éxito de una terapia antitabáquica se relaciona con el porcentaje alcanzado de fumadores abstinentes. Sin embargo, muchos sujetos llevan a cabo una **reducción del consumo** previamente a dejar de fumar de forma definitiva, tanto si lo hacen a corto plazo como en un período de tiempo más prolongado^{159,160}. Incluso el no conseguir los objetivos marcados no debería ser considerado como un fracaso, puesto que la experiencia adquirida capacita de cara al siguiente intento, para no cometer los mismos errores. De hecho, el fumador medio suele intentarlo en varias ocasiones antes de lograr la **abstinencia** a largo plazo³²³.

Las tasas de abstinencia al año se sitúan en unos valores que van desde un 3-10% con la intervención breve hasta alrededor de un 40% gracias a estrategias psicofarmacológicas más modernas^{122,158,321}.

En nuestro estudio, casi el 90% de los fumadores consiguió reducir su consumo inicial gracias a su participación en el PDT. De ellos, exactamente el 50% llegó a la abstinencia (43,8% del total). Queremos reseñar que en el 10% restante, aproximadamente, de pacientes clasificados como “no reductores”, se encontraban también personas que habían llegado a fumar menos cigarrillos que cuando empezaron en el PDT, pero que en su última visita, sin embargo, no manifestaron un consumo inferior al que tenían inicialmente.

No obstante, hay que tener presente una limitación de nuestro trabajo, a la hora de valorar estos resultados, y es que, dadas las características del PDT, no todos los pacientes pudieron ser seguidos durante el mismo período de tiempo, porque no empezaron la terapia el mismo día. Sus últimas consultas también tuvieron fechas diferentes, aunque se ofreció la posibilidad, como ya hemos comentado, de contactar por teléfono con el equipo terapéutico en caso de recaída, hasta el final del PDT.

Precisamente hasta esa fecha (fin del PDT), el tiempo medio en abstinencia continua fue de $94,1 \pm 51,4$ días; y, como hemos visto anteriormente, hubo una tendencia no significativa a que fue superior en los individuos sin SM que en aquellos con él. El dato fue inferior, lógicamente, considerando como fecha de alta la última consulta de cada paciente ($60,8 \pm 41,9$ días). En cualquier caso, el seguimiento de ninguno de los abstinentes superó los 7 meses.

Por otro lado, encontramos que el grupo de fumadores leves-moderados logró una reducción de su consumo con mayor frecuencia que los grandes fumadores (91,2% vs. 75,0%), lo cual es comprensible teniendo en cuenta que un consumo alto traduce una

dependencia a la nicotina importante⁴³. De hecho, como ya comprobamos, los consumidores importantes tuvieron puntuaciones más altas en algunas preguntas del test de Fagerström con más frecuencia que el resto. Asimismo, podría haber influido que aquellos que más consumían tenían una media de convivientes fumadores más alta.

Por último, ya ha sido analizado previamente con respecto a la abstinencia que nuestros pacientes más jóvenes (con un índice paquetes-año inferior y más preparados y motivados) consiguieron abandonar el tabaco más frecuentemente que los de más edad; y, por otro lado, que los varones fueron más rápidos en dejarlo que las mujeres (tal vez, como señalamos, por una causa caracterial, o porque influyese una preocupación mayor en ellas por ganar peso con el abandono).

Para que un fumador logre cumplir su objetivo de deshabituarse del tabaco, el profesional debe pautar un **tratamiento** adecuado a su caso particular.

El apoyo psicológico es la piedra angular de la terapia para el cese del tabaquismo; sin embargo, la mayoría de las veces es necesario simultañarlo con ayuda farmacológica. Actualmente, son tres los fármacos de elección: *Terapia Sustitutiva con Nicotina (TSN)*, *Bupropión* y *Vareniclina*. La decisión de prescribir uno u otro está determinada por criterios como su perfil de seguridad, la experiencia del equipo terapéutico, preferencias del paciente, etc. Asimismo, a veces se recurre a los ansiolíticos para tratar de frenar la ansiedad derivada de la abstinencia; aunque no se puede excluir, en el momento presente, un posible efecto antitabáquico directo¹³⁷.

En nuestro estudio, el 100% de los pacientes recibió apoyo cognitivo-conductual, siendo el tratamiento exclusivo en el 26,7% de la muestra. Hay que señalar que hubo personas que rechazaron tomar fármacos, estuviesen indicados o no. De aquellos que solo recibieron tratamiento psicológico, un 30,8% consiguió dejar de fumar.

Para conocer qué fumadores son candidatos a recibir tratamiento farmacológico, algunos autores proponen el uso del test de dependencia física de Fagerström^{122,202,203}.

Con relación a esto, aunque no forme parte de los objetivos de nuestra tesis, hemos creído interesante recoger algunos datos:

- En primer lugar, la estrategia cognitiva y conductual, como elemento único de la terapia antitabáquica, solamente se considera útil en fumadores con una dependencia física muy baja a la nicotina (puntuación de 0-1 en el test de Fagerström)^{122,202,203}. En este sentido, entre los sujetos de nuestra muestra con dicho grado de dependencia (12 personas), la mitad empleó TSN de rescate (chicles de 2 mg en todos los casos, aunque en un paciente tuvimos que reemplazarlos por los de 4 mg), mientras que la otra mitad no utilizó ningún fármaco. En el grupo de los primeros dejó de fumar un 66,7% y en el de los segundos el porcentaje fue incluso superior (83,3%) (Tabla 6.3).
- En segundo lugar, en los consumidores con una dependencia baja (2-3 puntos en el Fagerström), el tratamiento farmacológico se estima conveniente, aunque no imprescindible^{122,202,203}. Entre nuestros pacientes con esa dependencia (23 personas), un 60,9% utilizó algún tipo de fármaco y el resto no. Efectivamente, lograron la abstinencia el 57,1% de los primeros, pero solo el 33,3% de los que no recibieron farmacoterapia (Tabla 6.3).
- Por último, todos los fumadores, a partir de un grado de dependencia moderado (4 o más puntos en el Fagerström), deberían beneficiarse del tratamiento asociado (psicofarmacológico)^{122,202,203}. A pesar de esto, en nuestro trabajo, entre los individuos con una dependencia moderada, alta o extrema (111 personas), el porcentaje que no siguió tratamiento farmacológico ascendió a un 20,7%. En la inmensa mayoría de los casos, el motivo fue el rechazo por parte del paciente,

seguido de la existencia de contraindicaciones. En efecto, apenas el 17,4% de los que no recibieron ningún fármaco abandonó el tabaco, frente al 45,5% con la misma dependencia que lo dejó gracias al tratamiento combinado (Tabla 6.3).

Tratamiento	Dependencia física		
	Muy baja	Baja	Moderada, alta o extrema
Solo psicológico	83,3%	33,3%	17,4%
Psicofarmacológico	66,7%	57,1%	45,5%

Tabla 6.3. Porcentajes de abstinencia continua alcanzados, en función del tratamiento y de la dependencia física al tabaco (Test de Fagerström).

En conclusión, nuestros datos apuntaron el gran rendimiento del apoyo psicológico, como tratamiento único en los pacientes menos dependientes, y la necesidad de asociar fármacos en los demás, incluidos aquellos con dependencia baja.

En total, casi tres cuartas partes de nuestros pacientes recibieron el tratamiento multicomponente (psicofarmacológico). Barrueco y Carreras (2009) atribuyen su eficacia a varios mecanismos¹³⁰:

- Por un lado, el apoyo psicológico prepara al fumador para su nueva vida sin el tabaco y para prevenir la recaída, mientras que, por otro, los fármacos frenan el síndrome de abstinencia.
- Además, existen individuos que son más susceptibles al tratamiento cognitivo-conductual y otros que lo son más al farmacológico.
- El asociar terapias también puede ayudar a mejorar la adherencia a una y a otra.

Con respecto al *tratamiento farmacológico inicial*, cerca del 75% de los pacientes que fueron medicados recibió la TSN en todas sus presentaciones disponibles, pero fundamentalmente chicles de 2 mg. El 32,9% de los sujetos tratados con ella logró abandonar su consumo.

El segundo medicamento más utilizado, de entrada, fue vareniclina (22,4%), dejando de fumar el 91,7% de los pacientes que la tomaron. Nuestros resultados confirmaron la consolidación de vareniclina, disponible en nuestro país desde 2007, como tratamiento de primera línea¹⁵², desplazando claramente a bupropión, que en nuestro caso solo fue empleado por cuatro pacientes (3,7%), logrando todos la abstinencia. Nadie recibió ansiolíticos.

Los motivos que podrían explicar por qué los sustitutivos de nicotina fueron el tratamiento más prescrito son variados, entre ellos^{121,136,203,320,324}:

- 1) La TSN puede ser utilizada, a demanda (chicles o comprimidos para chupar) o con una pauta fija (todas las presentaciones), en todos los fumadores, independientemente de cuál sea su consumo diario de cigarrillos. Por el contrario, bupropión y vareniclina, que no son fármacos de rescate, están indicados en los que fuman más de diez pitillos por día.
- 2) El elevado coste de la terapia con bupropión y vareniclina, que podría ser una de las causas (junto con lo anterior) de que los fumadores de nuestro estudio con un mayor consumo tomaran vareniclina más frecuentemente que aquellos que fumaban menos (28,1% vs. 13,2%). Así, podría pensarse que a los pacientes más dependientes no les importaría hacer frente a ese gasto con tal de que, finalmente, lograsen dejar su alto consumo, mientras que los sujetos con una dependencia menor, y quizá con mayor autoeficacia, preferirían una opción más asequible (y rentable). Incluso podría ser que el propio profesional se inclinase por reservar los tratamientos más costosos para los casos más difíciles. De momento, los fármacos antitabáquicos no están financiados por nuestro Sistema Nacional de Salud, salvo algunas excepciones en determinadas regiones (como Navarra, La Rioja o Ceuta)^{325,326,327}.

- 3) Los posibles efectos secundarios e interacciones medicamentosas con el uso de bupropión y vareniclina.

Por otro lado, encontramos que con un consumo leve-moderado resultó más frecuente recibir tratamiento con chicles de nicotina de dosis más baja (2 mg) que con un uso de tabaco importante. En este sentido, se recomienda utilizar la dosis alta (4 mg) en los pacientes que consumen gran cantidad de cigarrillos (muy dependientes)^{121,126,136,328}.

Por último, en solo un 11,0% de los casos tuvimos que reemplazar el fármaco inicial por otro *alternativo*. Lo más frecuente fue cambiar de dosis (43,8%) o de presentación (25,0%) los chicles de nicotina de 2 mg (por los de 4 mg y los comprimidos para chupar, respectivamente).

Solamente en un caso hubo que suspender el medicamento inicial (vareniclina) y prescribir otro por secundarismo serio (cefalea), lo cual corroboró que los diversos fármacos empleados para el cese del tabaquismo son, a grandes rasgos, seguros¹³⁰.

La cuarta parte de los pacientes a los que modificamos el medicamento consiguió dejar de fumar.

No hallamos diferencias significativas en el tratamiento farmacológico alternativo por sexo, edad, SM ni consumo diario, seguramente debido a que apenas fueron realizados 16 cambios. Tampoco las hubo en el tratamiento inicial por sexo, edad ni SM.

6.1.4. SÍNDROME METABÓLICO.

RIESGO CARDIOVASCULAR

□ Hace casi 25 años, Gerald M. Reaven describió el **Síndrome Metabólico (SM)** (entonces *síndrome X*) como una combinación de factores de riesgo cardiovascular conectados por un proceso fisiopatológico subyacente, que era la *resistencia a la insulina (RI)*^{245,308,329}. Actualmente, se acepta el papel de nexo común de la RI para la inmensa mayoría de los casos³³⁰; sin embargo, hay autores que cuestionan que sea la base primordial en la fisiopatología del síndrome³³¹.

Junto con la RI, son muchos los elementos implicados en el SM, bien sea como causa del mismo, como consecuencia o como factor asociado. Entre ellos, se incluye el tabaquismo, además de la susceptibilidad genética, sedentarismo, obesidad, dislipemia, hipertensión arterial, hiperuricemia, hipercoagulabilidad, elevación de la proteína C reactiva (PCR) y un largo etcétera^{244,308,330,331,332}.

El fumar está relacionado con la progresión, al parecer acumulativa e irreversible, de la aterosclerosis, un fenómeno que se acelera especialmente en pacientes diabéticos e hipertensos³. De hecho, dejarlo representa una modificación del estilo de vida que puede contribuir a retrasar, hasta en varios años, el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en sujetos prediabéticos³³³.

Además, el tabaquismo ejerce un papel muy negativo en las personas obesas, al impulsar y favorecer las alteraciones lipídicas aterogénicas que presentan (hipertrigliceridemia, disminución del colesterol unido a HDL, etc.)³³².

En la actualidad coexisten varias definiciones del SM, pertenecientes a diferentes organizaciones [*OMS*, *EGIR*, *NCEP Coordinating Committee (ATP-III)*, *AACE*, *IDF* y *AHA-NHLBI*; véanse en Abreviaturas], si bien el EGIR hizo una modificación de la de la OMS, mientras que las tres últimas adaptaron la del NCEP-ATP-III^{244,245,246,247,248}.

En nuestro estudio, donde utilizamos las dos definiciones más modernas (IDF y AHA-NHLBI, 2005), alrededor del 30% de los pacientes tenía SM (la diferencia entre ambas fue de algo más de ocho puntos porcentuales) (Tabla 6.4).

Conviene reseñar que en 2009 un grupo internacional de entidades trató de consensuar una única definición, pero lo cierto es que no llegó a fijar el cut-off óptimo en la variable ‘perímetro de cintura’²⁴⁹.

Respecto a la prevalencia del SM, tenemos que señalar lo arriesgado que es establecer comparaciones entre los datos de estudios distintos, debido no solo a las diversas definiciones que se pueden emplear, sino también a otras cuestiones metodológicas, como son las características particulares de cada muestra (edad, sexo, procedencia, tabaquismo y otras comorbilidades, etc.). En la tabla 6.4 hemos recogido nuestros resultados frente a los de otros trabajos revisados. Podemos destacar la diferencia importante con la prevalencia estimada en nuestra comunidad autónoma (donde fuma la cuarta parte de la población)³³⁴; así como con la de M. A. Gómez et ál. (definición de la IDF), hecho este último difícil de entender al ser un estudio *a priori* poblacionalmente semejante al nuestro³³⁵. En cambio, nuestra prevalencia (definición de la AHA-NHLBI) se acercó a la del estudio nacional DARIOS (25,8% de fumadores)³³⁶. Todo esto corrobora lo que hemos comentado al principio del párrafo.

Estudio (lugar, año de publicación)	Población diana (edad de la muestra)	Fuma	Definición de SM (*)	Prevalencia de SM
Presente Tesis (Valladolid)	Fumadores en deshabituación (edad media 49,2; rango 23-78 años)	100%	IDF	33,6%
			AHA- NHLBI	25,3%
M.A. Gómez et ál. (Salamanca, 2005)	Pacientes de AP (edad media 53,7)	24,3%	IDF	15,9% (en fumadores)
			NCEP- ATP-III	13,4% (en fumadores)
Riesgo de ECV en Castilla y León (CYL, 2005)	Población castellano-leonesa mayor de 14 años	24,7%	NCEP- ATP-III	15,0%
DARIOS (diez CC.AA., 2012)	Sujetos de 35-74 años	25,8%	AHA- NHLBI (**)	31,8%
Segovia (Segovia, 2005)	Residentes en áreas urbana y rural (35-74 años)	22,0%	AHA- NHLBI	17,0% (en fumadores)
Gutiérrez et ál. (Madrid y las dos Castillas, 2008)	Trabajadores activos (edad media 40)	18,3%	NCEP- ATP-III	7,8%
ENCA (Canarias, 2003)	Sujetos de 6-75 años (18-74 años)	---	NCEP- ATP-III	24,4%
MESYAS (Valencia, 2005)	Trabajadores activos (edad media 45,4)	51,4%	NCEP- ATP-III (modificada)	10,2%
Jover et ál. (España, 2011)	Pacientes con SCA (edad media 62,4)	41,6%	NCEP- ATP-III (modificada)	50,9%
VALSIM (Portugal, 2008)	Pacientes adultos de AP (18-96 años)	Sobre un 10%	NCEP- ATP-III	36,7%
Schettini et ál. (Uruguay, 2004)	Mutualistas adultos (≥20 años)	20%	NCEP- ATP-III	30,6% (en fumadores)
Ford et ál. - NHANES III (EE.UU., 2002)	Adultos (≥20 años)	---	NCEP- ATP-III	21,8%

Tabla 6.4. Prevalencia de Síndrome Metabólico (SM) en distintos estudios^{335,334,336,}

337,338,339,340,341,342,343,344

(*) Véase apartado 4.3.1.2.5.

(**) Se emplea la definición “consensuada” de 2009. A efectos prácticos es la de la AHA-NHLBI^{248,249,336}

■ AP, Atención Primaria; CC.AA., Comunidades Autónomas; CYL, Castilla y León; ECV, enfermedad cardiovascular;
EE.UU., Estados Unidos; SCA, Síndrome Coronario Agudo. El resto en Abreviaturas.

En nuestro trabajo, no hubo diferencias significativas por sexo en la prevalencia del SM. No obstante, más adelante veremos que los criterios referentes a la tensión arterial y los triglicéridos fueron significativamente más frecuentes en hombres; mientras que el del perímetro de cintura, con la definición de la AHA-NHLBI, lo fue en mujeres.

Los investigadores del estudio DARIOS y del registro MESYAS (Tabla 6.4) ahondan en esta cuestión y encuentran que los varones tienen una prevalencia significativamente mayor antes de los 55-60 años, diferencia que desaparece a partir de esa edad; aunque en el estudio DARIOS se invierte entre los 65-74 años, siendo el SM más frecuente en el sexo femenino^{336,340}. Estos hallazgos se corresponden, como apuntan Alegría et ál. (MESYAS), con la experiencia clínica de que los hombres sufren eventos de tipo cardiovascular a una edad más temprana, mientras que las mujeres lo hacen aproximadamente diez años más tarde³⁴⁰. Fernández-Bergés et ál. (DARIOS) asocian sus resultados a la protección estrogénica de las mujeres fértiles, que desaparece a partir de la menopausia (relacionada esta etapa con alteraciones lipídicas)³³⁶.

Por otro lado, es sabido que la prevalencia del SM crece paralelamente a la edad³⁰⁸. Así resultó en nuestro trabajo, aunque la significación estadística solo fue alcanzada con la definición de la IDF (≤ 49 años: 23,0%; ≥ 50 años: 44,4%). Como trataremos posteriormente, todos los criterios de SM, excepto los referentes a los lípidos, fueron significativamente más frecuentes en los pacientes más mayores.

En tercer lugar, hallamos una tendencia no significativa, con los criterios diagnósticos de la AHA-NHLBI, a que el SM fue más prevalente en las personas con un mayor consumo diario de tabaco que en el resto (37,5% vs. 21,9%; NS).

Nuestros resultados coincidieron con lo obtenido por Geslain-Biquez et ál. (2003) en el estudio francés DESIR (*Données Épidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino-Résistance*; en pacientes de 30 a 64 años), donde el número de cigarrillos consumidos

por día no modifica significativamente la prevalencia del síndrome, pero tiende a aumentarla³⁴⁵. Sang Woo Oh et ál. (2005), que analizan una muestra formada solo por varones mayores de 19 años (sobre la base de la encuesta NHANES surcoreana de 1998 y considerando factores de confusión como la edad, ejercicio, alcohol, etc.), sí que encuentran una relación dosis-dependiente, estadísticamente significativa, del consumo diario y del índice paquetes-año con el SM³⁴⁶.

Geslain-Biquez et ál. hallan además que el SM es más prevalente en fumadores que en no fumadores, exclusivamente en los hombres³⁴⁵. Yao He et ál. (2009), en población china mayor de 59 años, encuentran eso mismo pero en ambos sexos (se especifica que los no fumadores tampoco están expuestos pasivamente al humo del tabaco)³⁴⁷.

El estudio de Schettini et ál. (Tabla 6.4) obtiene mayor prevalencia de SM en fumadores que en exfumadores y en no fumadores (diferencias NS)³⁴³, justo al contrario que en el de M.A. Gómez et ál. (con sus dos definiciones además; tabla 6.4), donde el SM resulta menos frecuente en fumadores³³⁵. Asimismo, en el estudio Segovia (Tabla 6.4) destaca que la prevalencia del SM es mucho mayor en mujeres no fumadoras que en fumadoras y en exfumadoras³³⁷. Podría pensarse que algunos consumidores, preocupados porque su salud pueda verse afectada por una dependencia al tabaco difícil de abandonar, se propongan objetivos más factibles como tener controlada su tensión arterial, glucemia, etc.; o que influya el hecho de que el consumo crónico de nicotina, como veremos a continuación, puede tener un efecto depresor sobre la presión arterial. En este sentido, veremos también que en nuestro estudio el criterio de SM sobre la tensión arterial fue el único que tuvo una prevalencia porcentualmente menor en aquellos que más fumaban que en los que tenían un consumo más bajo (diferencia estadísticamente no significativa).

Las dos definiciones del SM que empleamos para nuestra investigación recogen las mismas cinco variables (Tensión arterial, Glucosa plasmática en ayunas, Triglicéridos, Colesterol-HDL y Perímetro de cintura; véanse tablas 4.8 y 4.9), las cuales hemos analizado una a una:

1► *Tensión Arterial (TA):* La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo poderoso, pero modificable, para las complicaciones cardiovasculares más importantes, como la cardiopatía isquémica o la enfermedad cerebrovascular³³¹. La mayor parte de las patologías cardiovasculares secundarias al tabaquismo son debidas a la nicotina, la cual produce, entre otras cosas, una elevación aguda de la TA, en parte por la liberación de catecolaminas adrenales^{29,182,348}.

En España, se estima que el 35% de los adultos mayores de 18 años es hipertenso. Con respecto al conocimiento, tratamiento y control de la HTA, los porcentajes se sitúan en torno a un 65, 55 y 15%, respectivamente^{349,350}. En Castilla y León, la prevalencia estimada de hipertensos, entre conocidos y no conocidos, es de un 38,8%³³⁴.

En nuestro estudio, la mediana de la tensión arterial sistólica (TAS) fue 120 mmHg y la de la diastólica (TAD) 75 mmHg. Casi la cuarta parte de nuestros pacientes tuvo valores en rango de HTA, de acuerdo con la clasificación establecida por la *European Society of Hypertension-European Society of Cardiology* (ESH-ESC, 2007; tabla 4.3)²³⁴.

Hallamos que, entre las personas que tenían tratamiento farmacológico antihipertensivo (algo más de la quinta parte del total), el 46,9% no tenía convenientemente controlada su TA, aunque en la gran mayoría de los casos era HTA sistólica aislada o de grado 1 (nunca de grado 3). No obstante, teniendo en cuenta el objetivo de control más estricto en diabéticos, dicho porcentaje ascendería a un 53,1% y, con toda probabilidad, sería aún mayor considerando el control igual de riguroso en sujetos de riesgo cardiovascular total alto o muy alto²³⁴ (lo cual queda fuera de los objetivos de nuestra tesis). Por otro

lado, el 16,7% de los pacientes sin farmacoterapia tuvo cifras de HTA, sistólica aislada o de grado 1 en prácticamente todos los casos (nadie con grado 3), por lo que, según las recomendaciones de la ESH-ESC, tendrían que haber sido valorados otros factores pronósticos, además del tabaquismo, para prescribir o no tratamiento farmacológico [es importante recordar, también, que el diagnóstico de HTA debe basarse en, al menos, dos determinaciones por visita; realizadas (salvo en casos especialmente intensos) en dos o tres visitas como mínimo]²³⁴.

En ambas situaciones, podría haber influido el *efecto de bata blanca*²³⁴. En cualquier caso, a todos los individuos con hipertensión mal controlada o sin confirmar se les indicó que consultasen con su médico de Atención Primaria (MAP).

Respecto al diagnóstico de SM, la mayoría de los trabajos nacionales e internacionales coincide en que el criterio relativo a la TA (Tablas 4.8 y 4.9) es uno de los más prevalentes, cuando no el que más (incluidos los estudios revisados que presentan este resultado en submuestras formadas solamente por fumadores)^{331,335,336,337,338,339,340,342,343,345,347}. En nuestra investigación, casi la mitad de los pacientes lo cumplía (49,3%); resultando el segundo más frecuente con la definición de la IDF (solo por detrás del referente al perímetro de cintura), y el más frecuente con la de la AHA-NHLBI.

El estudio ERICE (Ecuación de Riesgo Cardiovascular Española; 2008), sobre los principales factores de riesgo cardiovascular en nuestro país, señala que la prevalencia de HTA es bastante más alta en los hombres a edades más tempranas (20-44 años), y algo mayor en las mujeres a partir de los 65 años³⁵¹.

En nuestro trabajo, donde la media de edad rondaba los 50 años en ambos sexos, tanto la TAS como la TAD fueron más altas en varones que en mujeres. Con mayor frecuencia que ellas, los hombres tuvieron valores de HTA (30,4% vs. 18,9%, con marcada diferencia en la HTA de grado 1), seguían farmacoterapia, y cumplían el criterio de SM referente a la TA (60,7% vs. 42,2%). Las mujeres, en cambio, tuvieron más frecuentemente cifras óptimas de TA. El estudio DESIR, citado previamente, va en la misma línea; obteniendo una prevalencia del criterio de SM porcentualmente superior en los hombres que fuman que en las mujeres fumadoras³⁴⁵.

Por otra parte, el estudio ERICE recoge que la prevalencia de HTA aumenta progresivamente con la edad³⁵¹. En este sentido, tanto la TAS como la TAD fueron significativamente más altas en nuestros pacientes más mayores que en los más jóvenes. Asimismo, en los de mayor edad fue más frecuente tener cifras en rango de HTA (37,5% vs. 9,5%, principalmente a expensas de una HTA sistólica aislada), seguir tratamiento antihipertensivo, y cumplir el criterio de SM (68,1% vs. 31,1%). Por el contrario, los más jóvenes tuvieron más frecuentemente valores de TA óptimos.

Por último, en función del grado de consumo diario de tabaco, la prevalencia de todos los criterios de SM resultó porcentualmente mayor en los que más fumaban con la excepción paradójicamente del criterio referente a la TA, cuya prevalencia fue porcentualmente más alta en aquellos que tenían un consumo más bajo (eso sí, no se alcanzó la significación estadística en ninguno de los casos; véase tabla 5.75). Asimismo, conforme a la ESH-ESC, llamó la atención también que la TA alta fue porcentualmente mayor en los consumidores leves-moderados (26,3% vs. 12,5%; NS), mientras que la TA óptima lo fue en los grandes fumadores (43,7% vs. 29,0%; NS). Con relación a estos resultados, ya hemos mencionado el efecto agudo que la nicotina

produce en la TA, aumentándola; sin embargo, difieren en la literatura científica los hallazgos referidos a los efectos crónicos del tabaquismo sobre la misma:

- Así, hay autores que encuentran que la TA es significativamente más baja en fumadores que en no fumadores y exfumadores^{348,352,353}; en cambio, otros sugieren que no existen diferencias consistentes, de relevancia clínica, en los valores de TA entre fumadores y no fumadores³⁵⁴.
- Por otro lado, hay estudios que hallan una relación dosis-respuesta inversa del consumo diario con la TA^{355,356,357}, mientras que otros no^{346,348,352,353,358}.

Son varias las causas o los agentes expuestos que podrían explicar el efecto hipotensor del tabaquismo frecuentemente encontrado en la literatura; como las siguientes:

- Un posible *fenómeno de abstinencia (withdrawal phenomenon)*, de forma que la TA aumentaría durante el acto de fumar, pero caería por debajo del nivel basal durante la abstinencia (que es cuando generalmente se toma la TA)³⁵³.
- Un efecto depresor del tabaquismo sobre el miocardio, que puede resultar en una reducción del gasto cardíaco y, por consiguiente, de la TA. En este sentido, debido a que los fumadores tienden a tener frecuencias cardíacas más altas que los no fumadores y a que el tabaquismo parece que también aumenta la resistencia periférica total, es más probable que la disminución de la TA en consumidores sea resultado de un menor volumen sistólico precisamente³⁵³.
- Un posible efecto reductor del tabaquismo sobre el estrés que, como consecuencia, disminuya la TA³⁵³.
- La cotinina podría relajar la musculatura lisa vascular y dilatar los vasos sanguíneos. Por otro lado, las encefalinas y el factor natriurético atrial han sido sugeridos como mediadores de la acción depresora de la nicotina. Asimismo, ha

sido señalado un posible papel de algunos alcaloides menores del tabaco y del acetaldehído (presente en la fase gaseosa del humo del tabaco)³⁴⁸.

En cualquier caso, en lo que no existen discrepancias es en el efecto sinérgico del tabaquismo y la hipertensión sobre el riesgo de enfermedades coronaria, cerebrovascular y vascular periférica, motivo por el cual es prioritario el abandono del tabaco en pacientes hipertensos^{348,353,354,359}.

2► Glucosa Plasmática en Ayunas (GPA): La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de enfermedades metabólicas de base genética caracterizadas fundamentalmente por la hiperglucemia, la cual se produce por defectos en la secreción de insulina, por una resistencia de grado variable a la acción de la misma, o por ambas causas. La DM tipo 2, que es la forma de diabetes más frecuente (90-95%), puede mantenerse asintomática durante años; y de ahí que, según estimaciones, al menos la mitad de los casos esté sin diagnosticar. La *alteración de la glucemia en ayunas* (AGA), junto con la *alteración de la tolerancia a la glucosa* (ATG), constituyen lo que se conoce como *prediabetes*, que representa una situación de riesgo para la DM y la enfermedad cardiovascular (ECV). De hecho, la *American Diabetes Association* (ADA) las denomina *categorías de riesgo incrementado para diabetes* (incluye también una hemoglobina glicosilada de entre 5,7 y 6,4%)^{235,333,360,361,362}.

La prevalencia de DM diagnosticada, en España, se estima en un 6% (6,7% en Castilla y León)^{334,362}. No obstante, Ruiz-Ramos et ál. (2006), que llevan a cabo una exhaustiva revisión de los conocimientos epidemiológicos sobre esta patología en nuestro país, encuentran una gran variabilidad (atribuida básicamente a cuestiones de metodología), oscilando la prevalencia total de DM tipo 2 (diagnosticada y no conocida) entre un 4,8 y un 18,7%³⁶³. Precisamente un 4,8% fue el porcentaje de nuestros pacientes que tuvo cifras de GPA en rango diabético, según el criterio de la ADA (2010; tabla 4.5)²³⁵.

Asimismo, Ruiz-Ramos et ál. recogen una prevalencia de DM tipo 2 desconocida que varía entre un 1,7 y un 8,8%³⁶³. En nuestro caso, fueron 3 las personas con valores de DM que no tenían tratamiento farmacológico antidiabético (2,1% del total de la muestra), aunque hay que recordar que para el diagnóstico de DM a través de la GPA, en ausencia de hiperglucemia inequívoca, la ADA exige repetir la determinación²³⁵.

Por otra parte, en adultos diabéticos la ADA recomienda mantener una glucemia capilar basal entre 70 y 130 mg/dL³⁶⁴ (la glucemia capilar tiene una buena correlación con la glucemia determinada en el laboratorio)³⁶². En este sentido, destacó en nuestro estudio que, entre los sujetos que seguían tratamiento (6,2% del total), el 44,5% tuvo una GPA en niveles de DM (podemos añadir que bastante por encima de los 130 mg/dL). Por tanto, aunque la frecuencia óptima de autoanálisis de glucemia capilar se desconoce, nuestros datos reflejaron que sería necesario encontrar, en cada paciente, una frecuencia suficiente para lograr los objetivos de control propuestos por la ADA³⁶².

Con respecto a la AGA (Tabla 4.5), Valdés y Delgado (2009), en su revisión de la epidemiología de la prediabetes en nuestro país, hallan una prevalencia (con el criterio de la ADA) que oscila entre un 19,9 y un 29,7%³⁶⁵. En nuestro caso, fue de un 15,1%.

Actualmente sigue sin haber consenso entre la ADA y otras organizaciones [OMS, IDF, EASD (*European Association for the Study of Diabetes*)] sobre cuál es el límite inferior más adecuado para acotar la AGA³⁶⁵.

Por el contrario, la ADA y la IDF, además de otras sociedades científicas, sí que coinciden a la hora de contemplar el uso de determinados fármacos antidiabéticos (principalmente metformina) en la prevención de la DM tipo 2, en aquellos sujetos de alto riesgo en los que los cambios en el estilo de vida se consideran ineficaces²⁵⁰. Con relación a esto, en nuestro trabajo hubo un 13,9% de pacientes sin tratamiento que tuvo una GPA en rango prediabético, en el que podría haberse valorado una intervención farmacológica. A estos sujetos, como también a los que tenían diabetes no confirmada o mal controlada, se les indicó que acudiesen a su médico de familia.

En cuanto al diagnóstico de SM, poco más de la quinta parte de nuestra muestra (21,2%) cumplía el criterio referente a la GPA (Tablas 4.8 y 4.9), que resultó ser el

menos prevalente de todos, al igual que en la mayor parte de la literatura consultada (incluidos dos de los tres trabajos que aportan este dato en submuestras constituidas exclusivamente por fumadores)^{335,338,339,340,342,343,344,345}.

En nuestro estudio, la mediana de la glucemia en ayunas fue 84,0 mg/dL, encontrándose dentro de los límites de referencia informados por nuestro laboratorio (70-110 mg/dL).

Aunque la prevalencia de DM tipo 2 es similar en hombres y mujeres^{351,361}, resultó que nuestros pacientes varones tuvieron una glucemia basal algo más alta, no existiendo diferencias significativas en función del sexo, eso sí, en la clasificación de la ADA, ni en el tratamiento antidiabético (conviene reseñar que apenas eran 9 las personas tratadas), ni en el cumplimiento del criterio de SM. No obstante, el estudio DESIR, comentado anteriormente, recoge una diferencia porcentual en dicho cumplimiento entre los varones fumadores y las mujeres que fuman (el dato es considerablemente mayor en ellos)³⁴⁵.

Por otro lado, la prevalencia de DM aumenta claramente con la edad^{351,361}. Sobre esto, nuestros resultados reflejaron que los pacientes más mayores tuvieron no solamente una GPA significativamente más alta que los más jóvenes, sino que también tuvieron con más frecuencia cifras de glucemia basal en rango patológico (prediabetes y DM) (29,2% vs. 10,8%). Asimismo, cumplían más frecuentemente el criterio de SM (31,9% vs. 10,8%). La tendencia a que los sujetos de más edad seguían con mayor frecuencia farmacoterapia antidiabética no logró alcanzar la significación estadística, debido seguramente a que solo había 9 pacientes tratados (9,7% vs. 2,7%; NS).

Respecto al tabaquismo, éste supone la principal causa de muerte prematura modificable en diabéticos³⁶². Además, ya hemos visto que el abandono del tabaco puede coadyuvar a retrasar hasta en varios años el paso de prediabetes a DM tipo 2³³³.

El fumar generalmente se ha relacionado de forma inversa con el índice de masa corporal (como veremos más adelante), lo cual podría inducir a pensar que, por consiguiente, el fumador tendría un riesgo más bajo de desarrollar DM. Sin embargo, el consumo de tabaco está asociado a una mayor distribución superior de la grasa corporal (como también veremos) y, además, puede tener un efecto tóxico directo sobre el tejido pancreático, ambos vinculados a insulinoresistencia, ATG y DM franca³⁶⁶. Hemos de decir que también existen algunos autores que, en cambio, señalan que una relación causal entre el tabaquismo y la insulinoresistencia es improbable³⁶⁷.

Sairenchi et ál. (2004) obtienen en su investigación un riesgo aumentado de DM de un 20-50% (mayor en mujeres), como consecuencia de su hábito tabáquico, en personas de mediana y tercera edad. Implican al tabaco en diversos mecanismos diabetogénicos, como el estrés oxidativo³⁶⁸.

El estudio de Will et ál. (2001) proporciona clara evidencia de una asociación dosis-dependiente entre el tabaquismo y la DM. Los autores señalan varias causas plausibles, como por ejemplo una alteración directa o indirecta en el transporte intracelular de glucosa, por parte de diferentes componentes del humo del tabaco³⁶⁹. También se halla una relación dosis-dependiente en los trabajos de Nakanishi et ál. (2000), Manson et ál. (2000) y Uchimoto et ál. (1999)^{370,371,372}.

Sin embargo, no encontramos diferencias significativas, en función del nivel de consumo diario de tabaco, en la concentración de GPA ni en el resto de variables relacionadas con ella (sobre el tratamiento antidiabético, hay que recordar que apenas lo tenían 9 pacientes del total de nuestra muestra).

3 y 4► Triglicéridos (TG) y Colesterol-HDL (cHDL): Entre los TG (forma en la que se encuentra la mayor parte de la grasa que ingerimos) y el cHDL existe un vínculo fisiopatológico a través del metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas, entre las que destacan las de densidad baja (*low density lipoproteins*, LDL) y alta (*high density lipoproteins*, HDL)^{332,373}. La dislipemia (DLP) en el SM se caracteriza principalmente por aumento de los TG, disminución de la concentración de cHDL, y predominio de LDL pequeñas y densas, tríada denominada *fenotipo lipoproteínico aterogénico*, ya que está presente comúnmente en personas con enfermedad coronaria prematura^{246,330,332,374}. En este sentido, es fundamental que los fumadores dislipémicos abandonen su dependencia, puesto que el beneficio derivado de ello es mayor que el proporcionado por la mejora de su perfil lipídico³⁷⁵. Critchley y Capewell (2003) llevan a cabo una revisión sistemática en la que concluyen que el cese del tabaquismo reduce en un 36% el riesgo relativo crudo de mortalidad en pacientes coronarios, en comparación con aquellos que continúan fumando. Señalan, además, que dicha reducción es superior a la obtenida con el tratamiento hipolipemiente con estatinas, que es de un 29%³⁷⁶.

En nuestro estudio, la mediana de los TG fue 116,0 mg/dL y la media del cHDL $55,4 \pm 13,5$ mg/dL, hallándose dentro de los límites de referencia de nuestro laboratorio (30-170 y 35-70 mg/dL, respectivamente). Por el contrario, el CT presentó una media ligeramente alta ($216,2 \pm 39,3$ mg/dL) según los valores de referencia informados (110-200 mg/dL). Nuestros datos fueron muy similares a los obtenidos, en población general española (muestra de 35-64 años, con un 28,8% de fumadores), en el importante estudio DRECE II (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España), del año 1996^{377,378}. En el DRECE III, del año 2004, los niveles de TG y cHDL se asemejan aún más a los nuestros, mientras que los de CT son algo más bajos ($198,6 \pm 38,5$ mg/dL)³⁷⁹.

El NCEP-ATP-III (2001) ofrece una clasificación para cada una de estas tres variables^{246,380}. Hemos querido recoger aquí los resultados, con arreglo a sus criterios, en nuestros pacientes (Véase tabla 6.5). Así, observamos que la mayoría de sujetos tuvieron concentraciones normales de TG, y un cHDL ni bajo ni elevado; en cambio el CT fue con mayor frecuencia *límitrofe alto* (*borderline high*), seguido de deseable (Tabla 6.5). Por tanto, estos datos fueron en la misma línea de lo ya comentado.

	Categoría	Nivel (mg/dL)	Frecuencia
Triglicéridos (TG)	Normales	<150	106 (72,6%)
	Limítrofes altos	150-199	22 (15,1%)
	Altos	200-499	17 (11,6%)
	Muy altos	≥500	1 (0,7%)
Colesterol-HDL (cHDL)	Bajo	<40	17 (11,6%)
	Alto	≥60	51 (34,9%)
Colesterol total (CT)	Deseable	<200	52 (35,6%)
	Limítrofe alto	200-239	54 (37,0%)
	Alto	≥240	40 (27,4%)

Tabla 6.5. Clasificación de TG, cHDL y CT (NCEP-ATP-III, 2001).

De acuerdo con los criterios de definición sobre la DLP (en concreto hiperlipemias, HLP) consensuados por las *Sociedades Españolas de Médicos de Atención Primaria y de Arteriosclerosis* (SEMERGEN-SEA, 2010; tabla 4.6)²³⁶, en función del CT y los TG, encontramos que el 64,4% de nuestra muestra tuvo cifras de hipercolesterolemia (HCT); ya fuese límite, definida, o bien HLP mixta. Nuestro hallazgo quedó dentro del rango marcado por otros trabajos revisados; los cuales, no obstante, tenían diferencias metodológicas reseñables, entre ellos y con el nuestro (Tabla 6.6).

Estudio (realización/ publicación)	Población diana (muestra)	CT (mg/dL)	Prevalencia de HCT
DRECE II (1996)	Población general española (35-64 años; 28,8% de fumadores)	>200	69,5%
Presente Tesis	Fumadores en deshabituación (23-78 años)	≥ 200	64,4%
Banegas et ál. (1993)	Población española de 35 a 64 años (29,8% de fumadores)	≥ 200	57,8%
DORICA (1990-2000)	Población española de 25 a 64 años no institucionalizada (38,5% de fumadores)	≥ 200	55,0%
Hortega (1997-2000)	Población de Valladolid mayor de 14 años (15-84 años)	>200	52,2%
ERICE (2008)	Población española mayor de 19 años (32,2% de fumadores)	>200	46,7%

Tabla 6.6. Prevalencia de Hipercolesterolemia (HCT),

en orden decreciente^{378,381,382,383,351}.

■ CT, colesterol total. DRECE, DORICA y ERICE en Abreviaturas.

Respecto a valores de hipertrigliceridemia (HTG), conforme igualmente a la SEMERGEN-SEA (Tabla 4.6), los tuvo el 12,3% de nuestros pacientes (HTG solamente o HLP mixta). El estudio Hortega (descrito en tabla 6.6) obtiene un porcentaje bastante más bajo (3,7%, con TG > 200 mg/dL)³⁸³. En Castilla y León se estima una prevalencia intermedia (7,0%, TG \geq 200 mg/dL)³³⁴, al igual que en el trabajo de R. García et ál. (1999) en una muestra representativa de la población catalana adulta (7,4%, TG \geq 200 mg/dL)³⁸⁴.

Por otra parte, dentro del grupo de pacientes de nuestro trabajo con perfil hiperlipémico, solo el 17,5% seguía tratamiento farmacológico. No obstante, es conveniente recordar que hay que disponer de al menos dos determinaciones de lípidos distintas previas a un diagnóstico^{236,238} y que se deben discernir las causas (primarias y/o secundarias) y valorar el riesgo individual asociado a la DLP antes de la toma de decisiones

terapéuticas^{238,385,386,387,388}. En este sentido, es necesario conocer también el *colesterol unido a LDL* (cLDL; que no se incluye en los objetivos de nuestra tesis), ya que juega un papel básico a la hora de, entre otras cosas, aconsejar o no el inicio de farmacoterapia en las HCT^{246,380,386,389,390,391}.

El Grupo de Prevención Cardiovascular del PAPPs [Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud, desarrollado por la semFYC (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria)] señala que solo uno de cada tres pacientes con DLP diagnosticada y tratada está correctamente controlado³⁵⁰.

Precisamente, en nuestro estudio, entre aquellos con farmacoterapia hipolipemiente (cerca de un 20% del total), el 63,0% tuvo cifras de CT y/o TG en rango hiperlipémico, aunque el objetivo terapéutico prioritario en la DLP (exceptuando la HTG aislada) es la reducción del cLDL por debajo del nivel marcado en función del riesgo particular [cuando no es posible calcular el cLDL, el objetivo lo marca el *colesterol no-HDL* (no unido a HDL; que también está fuera de los objetivos de nuestra investigación)]^{386,388,389}. Sobre este aspecto, es reseñable que el nivel de CT de nuestros pacientes con SM no fue significativamente diferente al de aquellos que no tenían ese diagnóstico.

De cualquier forma, nosotros advertimos a las personas bajo tratamiento con valores de HLP, y también a quienes tenían una alteración lipídica no confirmada, que debían consultar con su MAP.

Llegados a este punto, sobre la base de nuestros resultados, podemos destacar el alto porcentaje de hipertensos, diabéticos y dislipémicos tratados que no tenía un control adecuado (entre el 45 y el 60%). Esto indica la necesidad de hacer un gran esfuerzo, tanto por parte de los profesionales sanitarios como de los propios pacientes, en la implementación de las medidas higiénico-dietéticas recomendadas por las guías de prevención cardiovascular (abandono del hábito tabáquico, junto con dieta equilibrada,

aumento del ejercicio físico, etc.), así como en la adherencia al tratamiento farmacológico pautado y en su optimización^{331,333,389,392,393,394}.

Con relación al diagnóstico de SM, los porcentajes de cumplimiento de los criterios sobre los TG y el cHDL (Tablas 4.8 y 4.9) fueron semejantes en nuestro estudio, en torno a un 30% en ambos casos. Resultó que, como en buena parte de los trabajos revisados, dichos criterios ocupaban una posición intermedia en función de su prevalencia, por detrás de los relativos a la tensión arterial y al perímetro de cintura, pero por delante del de la glucemia basal (entre dichos trabajos se encuentran dos de los tres que exponen estos resultados en submuestras formadas únicamente por fumadores)^{335,339,340,342,343,345}.

El NCEP-ATP-III señala que las mujeres tienen típicamente niveles más altos de cHDL que los varones (sin embargo, como podemos observar en la tabla 6.5, no recomienda considerar esa diferencia en la categoría de cHDL bajo)²⁴⁶. Efectivamente, hallamos una concentración de cHDL significativamente mayor en mujeres ($59,9 \pm 13,1$ mg/dL frente a $48,3 \pm 11,0$ mg/dL). El hecho de que la IDF y la AHA-NHLBI ya hagan esa diferenciación en la definición del SM (Tablas 4.8 y 4.9) podría explicar que no encontráramos diferencias por sexo en el cumplimiento del criterio sobre el cHDL. Sí que los hombres cumplían con más frecuencia el referente a los TG (42,9% vs. 21,1%). En el estudio DESIR, tratado previamente, en el cual se presenta la prevalencia del criterio sobre el cHDL y los TG de forma conjunta, el resultado es porcentualmente mayor en los varones que fuman que en las mujeres fumadoras³⁴⁵.

Nuestra investigación, al igual que el estudio DRECE II, obtiene un nivel de TG significativamente superior en el sexo masculino, sin diferencias en cuanto al CT³⁷⁸.

Tampoco las hallamos en la clasificación de las HLP de la SEMERGEN-SEA.

En cambio, el estudio HISPALIPID (2006), sobre dislipemia en consultas ambulatorias españolas de Atención Primaria y Especializada, refleja que la prevalencia (global) de HLP mixta es mayor en hombres y la de HCT mayor en mujeres³⁹⁵.

El mencionado estudio ERICE detalla que la HCT es más frecuente en las mujeres a partir de los 65 años (en varones lo es, con una diferencia más grande, entre los 20 y los 44 años de edad)³⁵¹, habiéndose asociado a los cambios hormonales que se producen en el climaterio^{381,396}. Resulta oportuno destacar, sobre este punto, la relación que existe entre el consumo de tabaco y un inicio precoz o prematuro de la menopausia³⁹⁷.

F. Lago (2004), que revisa en su trabajo la prevalencia de HTG en adultos en España, evidencia que es notablemente mayor en varones, independientemente del umbral de trigliceridemia considerado (>100, >150 o >200 mg/dL)³⁸⁸.

Finalmente, no hallamos diferencias, como tampoco el estudio DRECE II, en el porcentaje de hombres y de mujeres que seguían tratamiento hipolipemiante³⁷⁸.

Por otra parte, el estudio HISPALIPID revela que la prevalencia de DLP aumenta con la edad, hasta llegar a un máximo en varones en la sexta década, y en mujeres en la séptima³⁹⁵. El estudio ERICE va en la misma línea, y marca los 65 años como la edad a partir de la cual se estabiliza o disminuye ligeramente la HCT³⁵¹.

En este sentido, destacó en nuestro trabajo que todos los criterios que definen el SM fueron significativamente más prevalentes en los pacientes de más edad, salvo justamente los referentes a los lípidos, en los que no se alcanzó la significación estadística (Véase tabla 5.45).

Encontramos una tendencia (no significativa) a que los individuos más mayores seguían tratamiento hipolipemiente con mayor frecuencia que los más jóvenes (25,0% vs. 12,2%; NS), no existiendo diferencias por edad en el resto de variables.

Por último, no hubo en nuestro estudio diferencias estadísticamente significativas, entre los fumadores importantes y los leves-moderados, en el nivel de los lípidos ni tampoco en las demás variables relacionadas con el perfil lipídico.

Sin embargo, Craig et ál. (1989), que analizan los resultados de 54 estudios publicados sobre la relación del tabaquismo con las concentraciones séricas de lípidos y lipoproteínas, demuestran de forma concluyente que el fumar está asociado a niveles significativamente mayores de TG y CT (también de cLDL), e inferiores de cHDL; y que este nexo es, además, dosis-dependiente¹⁹⁰. La nicotina y el monóxido de carbono han sido señalados como responsables de estas alteraciones³⁸⁹.

5► *Perímetro de Cintura (PC)*: La obesidad, especialmente la obesidad abdominal (OA) o central, es un importante factor de riesgo cardiovascular, tanto directamente, como por su relación con otros factores de riesgo; entre ellos, todos los que ya hemos visto asociados al SM^{243,332}. Hipócrates, hace más de dos mil años, ya afirmaba que “la muerte súbita es más frecuente en aquellos que son naturalmente gordos que en los delgados”³⁹⁸. Más que el exceso de tejido adiposo, lo determinante es su distribución, debido a que la grasa abdominal visceral (metabólicamente más activa que la grasa abdominal subcutánea y que la grasa periférica) se asocia a RI y a alteraciones lipídicas y glucídicas cuando está anormalmente aumentada. En ese incremento anormal influyen factores genéticos y ambientales, entre los cuales destaca el tabaquismo^{242,332,399}.

Por otra parte, la OA medida a través del PC (o del índice cintura-cadera) se relaciona mejor con la coronariopatía que la obesidad general cuantificada con el IMC^{243,245,332,400}. El PC es incluso mejor indicador de los depósitos grasos viscerales y del riesgo cardiovascular que el índice cintura-cadera²⁴¹.

Según el estudio DORICA (Dislipemia, Obesidad y Riesgo Cardiovascular en España), mencionado anteriormente, la prevalencia de sobrepeso y de obesidad (general) en población española adulta (en este caso, de 25 a 60 años) es de un 39,2% y un 15,5%, respectivamente, existiendo una importante variabilidad geográfica en el porcentaje de obesos⁴⁰¹. En este sentido, el estudio Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Castilla y León, también comentado previamente, obtiene que el 21,8% de los castellano-leoneses mayores de 14 años sufre obesidad (el 40,3% sobrepeso)³³⁴.

En nuestro trabajo, el exceso ponderal fue algo superior al que apunta dicho estudio autonómico, a expensas de la obesidad, afectando a un 67,1% [39,7% con sobrepeso y 27,4% con obesidad (principalmente de tipo I)], de acuerdo con las clasificaciones en adultos de la *Organización Mundial de la Salud* (OMS, 2006) y de la *Sociedad*

Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO, 2007) en función del IMC (Tabla 4.7)^{240,241}. El IMC medio fue de $27,3 \pm 4,4$ kg/m²; es decir, de sobrepeso. Queremos reseñar que ninguno de nuestros pacientes seguía terapia farmacológica específica de la obesidad, cuyo uso está limitado por su modesta eficacia y sus efectos adversos (de hecho, hay una suspensión cautelar de la comercialización de Sibutramina y Rimonabant)^{252,402,403}.

L. García et ál. (2005), que estudian a usuarios de dos CdS urbanos de Salamanca (edad media de 53,5 años), obtienen un IMC medio en el grupo de fumadores de 25,8 kg/m²; teniendo sobrepeso el 35% de los mismos y obesidad el 17%⁴⁰⁴.

Fernández-Pinilla et ál. (2009), en una investigación (de carácter socioeconómico) que realizan en toda España, solo en fumadores y de 18 o más años de edad, hallan una prevalencia de sobrepeso similar a la nuestra (41,7%); en tanto que la de obesos se acerca más a la del citado estudio nacional DORICA (14,4%)⁴⁰⁵.

En cuanto a la prevalencia de obesidad abdominal, es fundamental conocer, entre otras cosas, qué criterios han sido considerados para definirla. En la tabla 6.7 hemos recogido nuestros resultados en comparación con los de otros trabajos consultados. Podemos destacar que, a grandes rasgos, nuestra prevalencia (con la definición de la AHA-NHLBI) fue semejante a las obtenidas (atendiendo al NCEP-ATP-III), por un lado, en Castilla y León; y, por otro, en el subgrupo de fumadores en el estudio salmantino de M.A. Gómez^{334,335}.

Estudio (lugar, año de publicación)	Población diana (muestra)	Definición de OA (*)	Prevalencia de OA
Presente Tesis (Valladolid)	Fumadores en deshabitación (23-78 años)	IDF	63,7%
		AHA- NHLBI	36,3%
Riesgo de ECV en Castilla y León (CYL, 2005)	Población castellano-leonesa mayor de 14 años (24,7% de fumadores)	NCEP- ATP-III	36,8%
M.A. Gómez et ál. (Salamanca, 2005)	Pacientes de AP (edad media 53,7 años)	IDF	56,3% en fumadores
		NCEP- ATP-III	33,8% en fumadores
Martínez-Hervás et ál. (Valencia, 2008)	Pacientes de AP de 20-70 años	NCEP- ATP-III	32,2%
IDEA UK (Reino Unido, 2009)	Pacientes de AP de 18-80 años	IDF	71,4%
		NCEP- ATP-III	46,0%
Marques-Vidal et ál. [Lausana (Suiza), 2008]	Sujetos de 35-75 años	AHA- NHLBI	27,5%
Li et ál. - NHANES 2003-2004 (EE.UU., 2007)	Adultos (≥20 años)	NCEP- ATP-III	52,4%

Tabla 6.7. Prevalencia de Obesidad Abdominal (OA)^{334,335,243,406,407,408}.

(*) Perímetro de cintura (hombres/mujeres; en cm): IDF: ≥94/80 si origen europeo; AHA-NHLBI: ≥102/88;

NCEP-ATP-III: >102/88^{247,248,246}.

■ AP, Atención Primaria; CYL, Castilla y León; ECV, enfermedad cardiovascular; EE.UU., Estados Unidos; IDEA UK, International Day for the Evaluation of Abdominal obesity United Kingdom; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey.

AHA-NHLBI, IDF y NCEP-ATP-III en Abreviaturas.

Con respecto al diagnóstico de SM, el criterio sobre el PC (referido a dicha obesidad central; tablas 6.7, 4.8 y 4.9) resultó en nuestro estudio el más frecuente de todos con la definición de la IDF (cercano a un 65%); mientras que con la de la AHA-NHLBI (más estricta) fue el segundo más prevalente (superior a un 35%), por detrás del relativo a la

presión arterial. Al igual que sucedía con el de la tensión, la mayoría de los trabajos consultados coincide en que el criterio del PC es uno de los más frecuentes, cuando no el que más (incluidos los estudios que exponen este resultado en submuestras formadas exclusivamente por fumadores)^{335,336,337,339,340,342,343,344,345,347}.

La SEEDO señala que, en la mayor parte de los trabajos en adultos españoles, la prevalencia (global) de obesidad, definida por el IMC, es más alta en mujeres²⁴¹.

Dos estudios ya tratados, uno nacional (ERICE) y el otro autonómico (Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Castilla y León), detallan que la obesidad es más prevalente en las mujeres, con una gran diferencia respecto a los hombres, a partir de los 50 años aproximadamente (antes de esa edad es algo más frecuente en varones)^{334,351,409}, que coincide con la media de la edad de nuestros pacientes en ambos sexos. No obstante, nosotros obtuvimos un IMC significativamente mayor en varones, resultando el exceso ponderal (sobrepeso y obesidad; conforme a los criterios de OMS/SEEDO) más frecuente en hombres (83,9% vs. 56,7%), mientras que el normopeso lo fue en mujeres (hay que reseñar que no hubo ningún paciente en la categoría de peso insuficiente).

Asimismo, el prestigioso Profesor Doctor Jean Vague, a mediados del siglo pasado, señala el dimorfismo sexual que existe en la distribución corporal anormal del tejido adiposo. Por un lado, la acumulación abdominal o central, más propia del sexo masculino (obesidad *androide*); y, por otro, la distribución femoroglútea o periférica, más característica de las mujeres (obesidad *ginoide* o *ginecoide*)^{410,242}.

Efectivamente, el PC fue significativamente mayor en nuestros pacientes varones.

La IDF y la AHA-NHLBI tienen presente este dimorfismo a la hora de definir el SM (Tablas 4.8 y 4.9). Aun así, hallamos que la prevalencia del criterio referente al PC, con

la definición de la AHA-NHLBI, fue significativamente mayor en las mujeres (43,3% vs. 25,0%); resultando, además, el único de los cinco criterios de SM que fue más prevalente en las mismas (Véase tabla 5.26).

Nuestro resultado coincide con lo estimado en Castilla y León, donde la prevalencia de OA (>102/88 cm) es el doble de alta en mujeres que en hombres³³⁴.

Por otra parte, la literatura también coincide mayoritariamente en que la obesidad (general) en adultos en España aumenta con la edad²⁴¹.

Los estudios ERICE y Riesgo de ECV en Castilla y León detallan que el aumento de la prevalencia alcanza un máximo a los 65 años (un poco antes en varones), a partir del cual ésta se estabiliza, o incluso experimenta una leve disminución^{334,351,409}.

Una línea parecida sigue la prevalencia de OA en nuestra región, la cual aumenta hasta esos 65 años (algo antes en los hombres), estabilizándose posteriormente; aunque con un repunte, a expensas del sexo femenino, entre los 70 y los 74 años^{334,409}.

En nuestro trabajo, en efecto, el IMC fue superior en los pacientes más mayores, aunque esto no se tradujo en diferencias significativas (por edad) en las clasificaciones de OMS/SEEDO. El PC también resultó mayor en estos sujetos, que además cumplían con más frecuencia que los de menor edad el criterio de SM referido a la obesidad central (IDF: 72,2% vs. 55,4%; AHA-NHLBI: 45,8% vs. 27,0%).

En tercer lugar, la definición de SM que empleamos en la estadística inferencial, la de la IDF, propone que en caso de que el IMC sea superior a 30 kg/m², no es necesario medir el PC, sino que se puede asumir que existe OA²⁴⁷. Así, resultó comprensible que nuestros pacientes con diagnóstico de SM tuvieran un IMC más alto y una mayor prevalencia de obesidad (general) que aquellos que no lo tenían, y también que estos últimos tuvieran más frecuentemente que los primeros un peso normal (conforme a OMS/SEEDO).

Por último, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en función del grado de consumo de tabaco diario en el IMC ni en la prevalencia de obesidad general ni central, aunque sí que hubo una tendencia no significativa a que los grandes consumidores tenían un PC mayor que los fumadores leves-moderados.

Se sabe que la nicotina, de forma aguda, aumenta el gasto energético (un 3% en los treinta minutos siguientes a un cigarrillo) y, además, puede reducir el apetito⁴¹¹. Actúa a través de péptidos que regulan la ingesta y el peso (leptina, neuropéptido Y, orexinas) y a través de sus efectos en la noradrenalina, dopamina y serotonina⁴¹².

En este sentido, Rásky et ál. (1996) hallan una asociación significativa entre el tabaquismo y un menor IMC; sin embargo, señalan que cuando el consumo es importante (>20 cig./día), el IMC es mayor (así como también lo es en aquellos que dejan de fumar)⁴¹³. Otros estudios también apuntan una relación entre tabaquismo intenso e IMC superior, como los de Chiolo et ál. (2007), John et ál. (2005) e Istvan et ál. (1992)^{414,415,416}. Se han sugerido varias posibles explicaciones a este hecho; entre ellas, las siguientes^{411,413,414}:

- Que los grandes fumadores sean más propensos a adoptar conductas que favorecen la ganancia de peso, como realizar una menor actividad física o llevar una dieta poco saludable.
- Una causalidad inversa, de modo que, debido al nexo conocido del fumar con un peso inferior, haya personas con exceso ponderal que abusen del tabaco para controlar su peso.
- *Weight cycling (variación cíclica del peso)*: Debido a que los grandes fumadores que intentan dejar su hábito recaen con mayor frecuencia que fumadores más leves, tienden más a repetir ciclos de pérdida y recuperación de peso; lo cual podría estar asociado a un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad.

En general, los fumadores pesan alrededor de 3-4 kg menos que los no fumadores²⁹, y se estima justamente en esa cantidad el aumento medio de peso que experimentan los que abandonan el tabaco; no obstante, aproximadamente un 10% gana más de 13 kg¹⁵⁰. Estos hallazgos han trascendido a la sociedad y por ello hay adolescentes y muchos fumadores, especialmente mujeres, que ven en el fumar una forma de controlar su peso; y consumidores que se muestran reticentes a dejarlo por miedo a engordar, aunque se sabe que la elevación ponderal en este caso es debida principalmente a un incremento en la ingesta calórica^{29,322,411,413,417}.

Por todo esto es fundamental conocer también la relación entre el tabaquismo y la distribución de la grasa corporal, para poder dar a nuestros pacientes una información veraz y además completa sobre su hábito, desmitificando el tabaco. Así, los fumadores tienden a tener un PC más alto que los no fumadores^{411,418,419}, y la relevancia de esto radica en que la OA se asocia a una mayor morbimortalidad que la periférica, incluso en personas con normopeso, siendo el tejido adiposo abdominal visceral el principal responsable²⁴². Se han propuesto varios posibles mecanismos para explicar el nexo entre el tabaco y un mayor PC, como desequilibrios en las hormonas sexuales masculinas y femeninas, alteración del cortisol, o disfunción enzimática (lipoproteína lipasa)^{411,418,420}. Shimokata et ál. (1989), en un estudio realizado en varones, encuentran que la asociación existente entre el fumar y un mayor (en su caso) índice cintura-cadera es dosis-dependiente⁴²¹. Canoy et ál. (2005) hallan que dicho índice es mayor en aquellos fumadores con un índice paquetes-año más alto⁴¹⁸.

Por otro lado, Camí y Ayesta (2002) señalan en relación con el abandono del tabaco que, aunque aumente el peso, el índice cintura-cadera mejora²⁹.

□ Hasta este punto, hemos hablado del SM y de sus componentes, que al estar agregados harían que el **Riesgo Cardiovascular (RCV)** se multiplicase. El diagnóstico de SM permitiría, precisamente, reconocer pacientes que tengan un RCV aumentado, en los cuales se deberían potenciar las medidas higiénico-dietéticas^{245,359,422}. No obstante, hemos de decir que la utilidad de diagnosticar el SM está muy cuestionada^{245,423,424,425,426,427,428}.

El riesgo de padecer una ECV es multifactorial y aditivo, de forma que cuando un individuo va acumulando factores de riesgo (*clustering*), su probabilidad de enfermar se incrementa también exponencialmente. Esta probabilidad se calcula mediante ecuaciones matemáticas, denominadas *funciones de riesgo cardiovascular*, que permiten una mejor clasificación de los pacientes que cuando se consideran los factores de riesgo aislados o el criterio subjetivo del médico. Sin embargo, su interpretación no debe ser rígida, sino que tiene que posibilitar la participación moduladora del juicio clínico y del sentido común, para valorar elementos no incluidos, como el exceso ponderal, antecedentes familiares, estilo de vida, etc.^{257,429}.

En nuestro estudio, empleamos dos de las tres funciones calibradas disponibles en nuestro país. Por un lado, la única validada de esas tres, la escala *REGICOR* (Registro Gironés del Corazón, Marzo de 2003); y, por otro, la función *SCORE* (Systematic Coronary Risk Evaluation, Junio de 2003; adaptada a países europeos de bajo riesgo)^{255,256,257,258,259} (Apartado 4.3.1.2.6).

La relación del tabaquismo con las ECV está suficientemente demostrada. Se sabe, por ejemplo, que los fumadores tienen un riesgo casi tres veces mayor de sufrir un primer infarto agudo de miocardio (IAM) que los no fumadores; que el riesgo de enfermedad coronaria (EC) se reduce aproximadamente a la mitad al año de abandonar el tabaco, y a

los quince años se asemeja al de aquellos que nunca han fumado; o que el RCV aumenta incluso en fumadores pasivos^{27,104,110,430,431}.

El riesgo medio estimado en Castilla y León, donde se calcula que la cuarta parte de la población fuma, es de un 3,5% (REGICOR) y 1,7% (SCORE). Apenas el 0,4% tiene un riesgo coronario total a diez años elevado ('REGICOR' \geq 20%) y el 7,5% un riesgo elevado de morir por ECV en ese mismo período de tiempo ('SCORE' \geq 5%)³³⁴.

La mediana del RCV en nuestro estudio fue 4,0% con la función REGICOR y 1,0% con la SCORE, resultando el RCV mayoritariamente bajo con ambas escalas (Tabla 6.8). Ninguno de nuestros pacientes tenía un riesgo coronario total elevado (grados alto y muy alto), mientras que el 14,4% tenía un riesgo de mortalidad cardiovascular elevado (grados alto y muy alto) (Tabla 6.8 y apartado 4.3.1.2.6).

Herráiz et ál. (2010), en un estudio realizado en Valencia sobre el RCV atribuible al tabaco, hallan en fumadores un riesgo medio de un 6,4% (REGICOR) y 2,8% (SCORE), teniendo también la mayoría un riesgo bajo (44,1 y 54,0%, respectivamente). No obstante, sus porcentajes en los grados ligero (REGICOR), moderado y alto (ambas funciones) son mayores que los nuestros, a expensas de que los resultados que obtienen sobre el RCV bajo, aunque mayoritarios, son bastante menores⁴³².

Grado	Frecuencia por escalas	
	REGICOR	SCORE
Bajo	94 (64,4%)	111 (76,0%)
Ligero	39 (26,7%)	
Moderado	13 (8,9%)	14 (9,6%)
Alto	0 (0,0%)	9 (6,2%)
Muy alto	0 (0,0%)	12 (8,2%) (*)

Tabla 6.8. Riesgo Cardiovascular (RCV).

(*) Ascendería hasta un 13,7% atendiendo a la indicación del proyecto SCORE sobre el riesgo muy alto clínicamente determinado (Véase apartado 4.3.1.2.6.b)²⁴⁵.

Por último, como las funciones REGICOR y SCORE incluyen el tabaquismo solo como una variable cualitativa dicotómica (sí/no), analizamos el RCV y sus grados por nivel de consumo, pero no encontramos diferencias significativas entre fumadores de más de un paquete diario y aquellos que fumaban menos (es más, las medias del RCV fueron levemente inferiores, con ambas escalas, en los grandes fumadores; tabla 5.77).

Sin embargo, está demostrado que la asociación tabaco-ECV es dosis-dependiente, de forma que por cada 10 cigarrillos fumados al día la mortalidad cardiovascular aumenta en un 25% aproximadamente⁴³⁰.

Nyboe et ál. (1991) señalan que el riesgo de un primer IAM se incrementa en un 2-3% por cada gramo de tabaco fumado diariamente⁴³³. Conviene reseñar que un cigarrillo contiene menos de 1 gramo de tabaco y un cigarro puro hasta 20 gramos⁴³⁴. En este sentido, las evidencias actuales no apoyan ninguna presentación ni dosis de consumo como supuestamente inocua⁴³⁰.

Asimismo, otros autores recogen un mayor riesgo de EC y cerebrovascular en los grandes fumadores que en los moderados (consumo de unos 10-20 cig./día), y en estos últimos que en los que fuman menos^{81,435}.

Incluso Jiang He et ál. (1999), que realizan un metaanálisis sobre el tabaquismo pasivo y su relación con el riesgo de EC, concluyen que éste es más alto en los no fumadores cuyos cónyuges fuman 20 cig./día o más que en aquellos sometidos a un menor nivel de exposición por parte de sus parejas (1-19 cig./día)¹⁰⁶.

6.2. ESTUDIO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE EXPOSICIÓN AL HUMO DEL TABACO

La medicina ha sido definida como “una ciencia de probabilidades y un arte de manejar la incertidumbre”, afectando esta última a todos los procesos de la actuación clínica: prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento²⁷⁵.

El diagnóstico se alcanza a través de la anamnesis y la exploración física, inherentes a la práctica médica, y con la ayuda de exámenes complementarios, que tratan de seleccionar la hipótesis correcta entre varias o bien de confirmar una sospecha^{275,436}.

La medición de una variable puede resultar sencilla, como sucede en el caso de la altura o el pulso, por ejemplo; pero otras veces es un procedimiento complejo, por las propias características de la técnica de medida o las del sujeto de estudio, o porque interviene la subjetividad del paciente o incluso del investigador²⁷⁶.

En cualquier caso, un buen trabajo de investigación debe asegurar la calidad de las medidas que presenta, la cual está determinada por la validez y fiabilidad de las mismas: La *validez (o exactitud)* se refiere al grado en que una prueba mide realmente el fenómeno objeto de estudio, mientras que la *fiabilidad* refleja el grado en que se obtienen los mismos resultados cuando se repite la medición en condiciones similares²⁷⁶.

Por otro lado, cuando se estudia la relación entre dos variables cuantitativas, también es posible determinar si ambas están asociadas (*correlación*), o predecir el valor de una de ellas dado un valor concreto de la otra (*regresión*)^{277,278}.

6.2.1. DESCRIPCIÓN DE LAS PRUEBAS

La parte de nuestra investigación que vamos a discutir a partir de aquí, que representa el germen y el núcleo de nuestra tesis, se basó en el análisis individual y comparativo, en el campo del tabaquismo, de tres pruebas diagnósticas que se utilizan en la práctica clínica para valorar la exposición a fuentes de monóxido de carbono (CO) y/o nicotina:

Pulsicooximetría, Cooximetría en aire espirado y Análisis de cotinina en orina.

Por primera vez, estas tres pruebas han sido evaluadas de forma conjunta; y, por primera vez también, se ha examinado la concordancia entre el pulsicooxímetro y el cooxímetro para aire espirado. Además, nuestro trabajo supone el estudio más completo existente hasta el momento con relación al uso del pulsicooxímetro en la valoración del consumo de tabaco.

El CO y la nicotina son dos de los tóxicos más importantes presentes en el humo generado por la combustión incompleta del tabaco. Mientras el CO se une en sangre a la hemoglobina (Hb) formando *carboxihemoglobina* (COHb), el metabolismo hepático de la nicotina produce principalmente *cotinina*.

No obstante, la especificidad del CO como marcador del uso de tabaco se encuentra limitada por la existencia de otras fuentes destacables de CO distintas a dicho producto (ambientales, endógena), hecho que no sucede en el caso de la cotinina [excepto en personas bajo terapia sustitutiva con nicotina (TSN); véase apartado 6.2.4], aunque hay elementos que pueden interferir^{162,166,167,171} (Apartado 2.10.2). Asimismo, la rápida eliminación del CO (vida media corta, de 2-5 horas) acota su sensibilidad; por el contrario, la cotinina tiene una semivida intermedia (15-20 horas en adultos)^{162,166,167}.

En torno a la COHb y la cotinina, concretamente, giró nuestro estudio de pruebas, para el cual fue reclutada una muestra más amplia de pacientes, que incluyó no solo *fumadores activos*, sino también no fumadores y “exfumadores” (ambos fueron analizados como un único grupo, de *no fumadores*) (Figura 4.2).

Se realizaron un total de 747 pruebas (el 66,4% en fumadores), en 171 pacientes (Tabla 4.10 y figura 4.2): 285 pulsicooximetrías, 285 cooximetrías-AE (en aire espirado), y 177 análisis de cotinina en orina (con los respectivos ajustes por la *creatinina urinaria*, CrU).

En primer lugar, la pulsicooximetría representa, desde el año 2005, una forma no invasiva, inmediata y continua de medición de la COHb. A través de un sensor (compuesto por diodos emisores de luz y un fotodetector) colocado en un dedo de la mano no dominante del paciente y conectado por un cable a un pulsicooxímetro, la medición se basa en una ecuación de calibración de múltiples longitudes de onda^{260,261, 262}. Nació con la intención de ayudar al diagnóstico, control y tratamiento de la intoxicación por CO (en incendios o debido al mal funcionamiento de calderas, braseros, etc.), siendo muy escaso el número de trabajos que hemos encontrado referidos a su empleo en la valoración del tabaquismo.

En nuestro estudio, la mediana de la COHb, con esta prueba, fue del 2,0%, resultando similar a la obtenida con la cooximetría-AE (2,2%). También fueron semejantes sus rangos intercuartílicos.

Asimismo, el pulsicooxímetro permite cuantificar otros derivados de la Hb, como la oxihemoglobina y la metahemoglobina (MetHb), junto con la frecuencia cardíaca (FC) y el índice de perfusión (IP): Así, la saturación de oxígeno (SatO₂) tuvo en nuestro trabajo una mediana del 97,0% (se considera normal un valor mayor del 95%), y la mediana de la MetHb fue del 1,2% (se consideran normales las cifras inferiores al 3%).

La FC media fue de $76,9 \pm 11,6$ lpm (normocardia: 60-100 lpm), y el IP medio de $9,0 \pm 4,1$ (una perfusión periférica es considerada fuerte si el valor es superior a 5 y muy débil si está por debajo de 1)^{263,264,265,266} (Véase apartado 4.3.2.2.1.c).

En segundo lugar, el cooxímetro para AE mide, gracias a una célula electroquímica interna, la concentración de CO en partes por millón (ppm) y la convierte en porcentaje de COHb mediante la aplicación de fórmulas matemáticas^{268,269,270}. Muchos CdS cuentan con uno en el área de Urgencias para facilitar el diagnóstico de personas intoxicadas por CO, aunque se emplea fundamentalmente en programas institucionales de deshabituación tabáquica²⁶⁸. Cortí et ál. (2011) y Barrueco et ál. (2005) remarcan la importancia de la cooximetría-AE como instrumento motivador en el abandono del tabaco^{437,131}; sin embargo, Molina et ál. (2005) ponen en duda esta utilidad⁴³⁸. Raich et ál. (2007) la estudian en adolescentes como herramienta de sensibilización en fumadores activos y pasivos, concluyendo que es una actividad muy motivadora⁴³⁹. Jiménez-Ruiz et ál. (2003) señalan que supone un apoyo eficaz al tratamiento únicamente en pacientes poco dependientes¹²¹.

Además, puesto que la autorrespuesta del paciente sobre su abstinencia es altamente válida, su uso en consultas antitabaco es prescindible en este sentido, aunque recomendable¹³¹.

En nuestro trabajo, la mediana del CO fue de 14,0 ppm y la de la COHb del 2,2%, semejante esta última a la encontrada con la pulscioximetría, como acabamos de comentar.

En tercer lugar, el análisis de cotinina en orina posee múltiples y variadas aplicaciones, siendo ampliamente usado en consultas de deshabituación tabáquica, con objeto de verificar la abstinencia de los pacientes, de motivarles o de realizar una adecuada sustitución nicotínica en aquellos con TSN^{127,161,171}. Respecto al ajuste de la cotinina por la CrU, que se hace con frecuencia para corregir efectos dilucionales, no existe unanimidad sobre su conveniencia^{167,168,173,440,441,442,443,444,445}.

En nuestro estudio, obtuvimos una mediana de cotinina en orina de 1021,0 ng/mL y un dato muy parecido en el caso de la ajustada (1045,0 ng/mg Cr).

La correlación entre las cotininas sin y con ajuste fue significativa, positiva y, además, de una fuerza buena, casi excelente (coeficiente de correlación de Spearman, Rho, igual a 0,89), siendo mejor en la zona de valores más bajos, la cual correspondería a un consumo menor (Véanse figuras 5.44, 5.46 y 5.47). Otros autores alcanzan una rho aún más alta (0,98)¹⁶⁸.

El coeficiente de determinación ajustado que hallamos tradujo que casi un 80% de la variación de la cotinina corregida se explicaba a través del modelo de regresión lineal estimado, es decir, a través de la variabilidad de la cotinina sin corrección. La ecuación de regresión resultante fue la siguiente (Figuras 5.46 y 5.47):

$$\text{Cotinina en orina ajustada por la CrU (ng/mg Cr)} = 339,20 + (0,66 \times \text{Cotinina en orina en ng/mL}).$$

En ninguna de las tres pruebas diagnósticas encontramos diferencias estadística y clínicamente significativas en función del sexo ni de la edad. En lo que respecta a los biomarcadores del tabaquismo (CO, COHb, cotinina), estos hallazgos resultaron comprensibles teniendo en cuenta lo siguiente:

- En general se estima que las concentraciones de CO, COHb y cotinina aumentan a medida que lo hace el número de cigarrillos consumidos diariamente¹⁶⁶.
- Sin embargo, en nuestro estudio de pruebas no hubo diferencias en el consumo atendiendo al sexo (Cooximetrías: hombres: $11,4 \pm 14,1$ cig./día; mujeres: $10,3 \pm 10,9$ cig./día; NS // Cotininas: hombres: $14,5 \pm 13,5$ cig./día; mujeres: $13,8 \pm 10,7$ cig./día; NS) ni a la edad (Cooximetrías: ≤ 49 años: $10,7 \pm 12,8$ cig./día; ≥ 50 años: $10,8 \pm 11,5$ cig./día; NS // Cotininas: ≤ 49 años: $13,5 \pm 11,6$ cig./día; ≥ 50 años: $14,6 \pm 11,9$ cig./día; NS).

Rea et ál. (1973), no obstante, sugieren que se produce una disminución en el nivel de COHb con la edad para una exposición al humo del tabaco dada. Apuntan como posibles causas cambios en los hábitos de inhalación o una peor difusión de CO a través de la interfase alvéolo-capilar⁴⁴⁶. Chang et ál. (1992) y Oyarzún (2009) señalan, efectivamente, que la *capacidad de difusión de monóxido de carbono* (DLCO), denominada también *factor de transferencia de monóxido de carbono* (TLCO), desciende conforme aumenta la edad^{447,448}. Es importante recordar, además, que el TLCO es más bajo en mujeres que en hombres⁴⁴⁹.

Por otra parte, los resultados de todas las variables obtenidas mediante las tres pruebas (incluidos los biomarcadores, como era de esperar) fueron significativamente más altos en fumadores que en no fumadores, excepto el IP, que no alcanzó la significación estadística (aunque se sabe que el tabaquismo es un factor de riesgo del deterioro de la perfusión periférica)⁴⁵⁰, y la SatO₂, que fue inferior.

En este sentido, aparte de lo que hemos comentado anteriormente sobre la asociación 'CO/COHb/Cotina-Consumo', es conocido también el efecto taquicardizante agudo de la nicotina, por la secreción de catecolaminas adrenales^{29,451}; y que existen agentes metahemoglobinizantes en el humo del tabaco, como por ejemplo la dimetilamina, el óxido nítrico o el nitrobenzeno^{24,266,452}. Además, el tabaco repercute negativamente en la SatO₂ al afectar directamente a la estructura pulmonar, reduciendo la superficie alveolar por destrucción de las paredes alveolares⁴⁵³.

Hay que señalar, sin embargo, que las diferencias halladas en la FC y la MetHb, así como en la SatO₂, no fueron relevantes desde el punto de vista clínico.

Sokolova-Djokić et ál. (2011) llevan a cabo un estudio, con apenas 34 pacientes (22 fumadores y 12 no fumadores), en el que concluyen que el pulsicooxímetro puede detectar consumidores moderados-importantes si han fumado, aunque sea un cigarrillo, en las 6 horas previas a la determinación, y consumidores leves cuando han fumado en los 20 minutos anteriores⁴⁵⁴.

La concentración media de COHb en nuestros fumadores fue de casi un 5% con la pulsicoximetría, mientras que con la coximetría-AE no llegó a un 4% (Tabla 6.9). En ambos casos fue superior al límite máximo de la normalidad considerado (3%)²⁶⁶.

El nivel de COHb que presentan los fumadores influye de forma inversa sobre el TLCO. De hecho, para ajustar el TLCO, existe una fórmula que los relaciona: $TLCO\ corregido = TLCO\ medido \times [1 + (\% \text{ de } COHb/100)]$. A pesar de la corrección, sigue siendo más bajo en fumadores que en no fumadores⁴⁵⁵.

Por otro lado, también la cotinina urinaria media en el grupo de consumidores, tanto sin ajuste como ajustada por la CrU (Tabla 6.10), fue mayor (ampliamente además) que los valores de referencia (≥ 500 ng/mL y > 500 ng/mg Cr, respectivamente)^{272,274}.

Asimismo, analizamos si era dosis-dependiente el nexo estadísticamente significativo y clínicamente relevante que hubo entre los biomarcadores obtenidos con las pruebas en estudio y el consumo de tabaco, obteniendo los siguientes resultados:

▣ Pulsicooximetría: Existió una tendencia a que el nivel medio de COHb aumentaba conforme era mayor el número de cigarrillos fumados por día. Sin embargo, las diferencias únicamente fueron significativas entre no fumadores y fumadores leves (Tabla 6.9).

A este respecto, hay autores que alertan de que el marcador CO, a causa de la limitación en su especificidad y sensibilidad que hemos comentado al principio de este apartado, puede no distinguir consumidores ligeros de no fumadores^{162,166,167}.

La correlación ‘consumo diario-COHb’ fue significativa y positiva, pero de una fuerza apenas regular ($Rho = 0,54$). En el diagrama de dispersión no apreciamos una forma definida, hallándose los puntos bastante disgregados (Figura 5.45).

Parejas por consumo de cigarrillos/día		Pulsicooximetría		Sig.	Cooximetría-AE		Sig.
0	≥1	1,2 ± 1,3	4,7 ± 4,1	Sí	0,3 ± 0,6	3,8 ± 2,0	Sí
0	1-10	1,2 ± 1,3	4,0 ± 3,6	Sí	0,3 ± 0,6	2,9 ± 1,7	Sí
1-10	11-20	4,0 ± 3,6	4,7 ± 3,9	No	2,9 ± 1,7	3,9 ± 1,8	Sí
11-20	>20	4,7 ± 3,9	6,1 ± 4,9	No	3,9 ± 1,8	5,1 ± 2,2	Sí

Tabla 6.9. Carboxihemoglobina media (%), obtenida a través de las cooximetrías, en función del consumo de tabaco.

■ *Cigarrillos/día*: 0 = No fumadores; ≥1 = Fumadores (1-10 = leves; 11-20 = moderados; >20 = grandes).

■ -AE, en aire espirado; Sig., significación estadística (p≤0,05).

□ Cooximetría-AE: La concentración media de COHb (y por tanto también la de CO) aumentó significativamente a medida que fue mayor el consumo diario de cigarrillos, siendo la cooximetría-AE la única de las tres pruebas diagnósticas que consiguió diferenciar todos los grados de consumo (Tabla 6.9).

Este resultado adquiere especial relevancia dado que se achaca al biomarcador CO una utilidad razonable en grandes fumadores, pero escasa en fumadores leves, debido a la restricción ya mencionada en su especificidad y sensibilidad^{162,166,167}.

Asimismo, la cooximetría-AE fue, de las tres pruebas, aquella en la que la correlación ‘uso de tabaco diario-biomarcador’ resultó más fuerte (Rho = 0,81). En la figura 5.45 pudimos ver que la nube de puntos tuvo una configuración más delimitada que en el caso de las otras pruebas, encontrándose dichos puntos más o menos aglomerados. Otros autores hallan también una correlación significativa y positiva, pero más débil que la nuestra (0,55-0,60)^{456,457,458,459}.

El coeficiente de determinación ajustado reflejó que cerca de un 70% de la variabilidad de la COHb se explicaba por la variación del consumo. En las figuras 5.48 y 5.49

observamos que los datos se dispersaron de forma bastante homogénea alrededor de la recta de regresión. La ecuación de regresión obtenida fue la siguiente:

$$\text{COHb (\%)} \text{ por cooximetría-AE} = 1,10 + (0,13 \times \text{Cigarrillos fumados diariamente}).$$

Teniendo en cuenta, por un lado, estos coeficientes de regresión y, por otro, la relación entre la COHb y el CO aplicada por el fabricante del cooxímetro (CO en ppm = % de COHb / 0,16)^{268,269}, el resultado del CO que muestra el aparato, a partir de 7 ppm, podría darnos una idea aproximada, rápida y directa del número de cigarrillos que consume un fumador diariamente. Esto sería de ayuda en terapias de deshabituación y también en consultas ambulatorias de AP y Especializada, en aquellos pacientes que, por ejemplo, vayan reduciendo su consumo progresivamente como paso previo a un abandono definitivo, pudiendo de este modo valorar ágilmente su autorrespuesta. Hay que puntualizar que la fórmula empleada en el cooxímetro que hemos considerado es para niveles inferiores a 90 ppm de CO^{268,269}, más acordes con el tabaquismo, en el sentido de que es verdaderamente inusual que una persona fume al día tanto que sobrepase ese límite (de hecho, en nuestra investigación no se superó en ninguno de los casos).

De cualquier forma, serían necesarios más estudios en esta línea, que tomasen en consideración posibles factores de confusión (exposición ambiental, tiempo transcurrido desde el último cigarrillo, etc.).

En relación con este hallazgo, Barrueco et ál., en el anexo 35 de su Manual de Prevención y Tratamiento del Tabaquismo (4ª ed., 2009), recogen cinco rangos de consumo (en cigarrillos/día), asociados cada uno a un nivel dado de CO (en ppm). También E. Becoña (cuadro 14 de su Guía clínica para ayudar a los fumadores a dejar de fumar, 2004; en ref. 43).

▣ Análisis de cotinina en orina: Hubo una tendencia a que la concentración media de cotinina urinaria, tanto sin ajuste por la CrU como con él, aumentaba según era mayor la cantidad de cigarrillos fumados al día; rompiéndose la significación estadística, sin embargo, entre fumadores moderados y grandes (Tabla 6.10).

Respecto a esto, Joseph et ál. (2005) concluyen que un tabaquismo alto puede no elevar el nivel de cotininuria (que ellos corrigen por CrU) proporcionalmente, o a la misma tasa observada con consumos más bajos. Aducen como fuentes potenciales de variabilidad los diversos tipos de cigarrillos que hay (en los cuales puede variar el contenido de nicotina), factores inter- e intraindividuales, o la imprecisión de los pacientes a la hora de expresar su consumo (recuerdo defectuoso, redondeo). Hemos de decir que estos autores concluyen lo mismo con referencia al monóxido de carbono en aire espirado⁴⁶⁰.

Matsushita et ál. (1991) indican que existe una variación considerable en la eliminación urinaria de cotinina entre sujetos que fuman aproximadamente lo mismo, atribuyéndola a diferencias en la cantidad de nicotina de los cigarrillos (como los autores anteriores) y, también, a la forma de fumar (inhalación o no del humo, número de caladas)⁴⁶¹.

Es importante reseñar que, en efecto, el contenido real de nicotina en el tabaco oscila entre un 0,2 y un 5,0%, aunque generalmente es de un 1-2% en los productos del tabaco para fumar⁴⁶².

Las correlaciones del número de pitillos fumados diariamente con ambas cotininas tuvieron en nuestro trabajo una fuerza intermedia respecto a las obtenidas con las dos cooximetrías (Rho en torno a 0,70), siendo algo mejor con la cotinina ajustada. En la figura 5.45 vimos que, efectivamente, el diagrama de dispersión ofreció una forma más definida, con los puntos más agrupados, en el caso de la cotinina con ajuste que sin él.

El Subcomité sobre Verificación Bioquímica de la *Society for Research on Nicotine and Tobacco* (SRNT, 2002) refiere que el consumo de tabaco correlaciona bien con los niveles de cotinina alcanzados en fluidos biológicos¹⁶⁷.

Haufroid y Lison (1998), en su minirevisión sobre la cotinina en orina, señalan que la correlación ‘consumo diario-cotinina’ varía de 0,39 a 0,99, pero que generalmente es mayor de 0,75¹⁷¹.

Vacchino et ál. (2006) obtienen una rho de 0,57; los referidos Joseph et ál. una de 0,43; y Nagano et ál. (2010) cuantifican la correlación en 0,47^{463,460,464}.

Parejas por consumo de cigarrillos/día		Sin ajuste (ng/mL) (*) (**)		Sig.	Ajustada por CrU (ng/mg Cr)		Sig.
0	≥1	36,1 ± 181,9	1794,2 ± 1360,4	Sí	45,5 ± 263,7	1618,5 ± 1224,2	Sí
0	1-10	36,1 ± 181,9	1191,6 ± 990,7	Sí	45,5 ± 263,7	920,7 ± 628,1	Sí
1-10	11-20	1191,6 ± 990,7	1881,1 ± 1307,2	Sí	920,7 ± 628,1	1738,9 ± 1137,4	Sí
11-20	>20	1881,1 ± 1307,2	2388,4 ± 1629,4	No	1738,9 ± 1137,4	2256,2 ± 1586,1	No

Tabla 6.10. Cotinina urinaria media, en función del consumo de tabaco.

(*) Thompson et ál. (1990) hallan una media de 6 ng/mL en no fumadores y de 1623 en fumadores⁴⁶⁵.

(**) Vine et ál. (1993) obtienen unas medias de 17, 3516 y 7179 ng/mL, para un consumo de 0, 1-19 y ≥20 pitillos/día, respectivamente. No obstante, en fumadores, recogen unos IC al 95% muy amplios¹⁶⁸.

■ *Cigarrillos/día*: 0 = No fumadores; ≥1 = Fumadores (1-10 = leves; 11-20 = moderados; >20 = grandes).

■ *CrU*, creatinina en orina; *IC*, intervalos de confianza; *Sig.*, significación estadística (p≤0,05).

6.2.2. VALIDEZ DE LAS PRUEBAS

La validez o exactitud refleja, como hemos comentado, el grado en que una prueba determina verdaderamente la dimensión del fenómeno a estudio, es decir, que mide lo que se supone que debe medir; en nuestro caso, el consumo de tabaco. La prueba diagnóstica ideal sería aquella que únicamente ofreciera resultados negativos en pacientes no fumadores y positivos en fumadores^{275,276}.

Para evaluar la validez de una medición (*prueba problema*), se comparan sus resultados con aquellos que se obtienen a través de una prueba que haya demostrado previamente su capacidad diagnóstica del fenómeno de interés (*gold standard* o *patrón oro*)²⁷⁶, y que en nuestro trabajo fue la entrevista clínica, en la que el paciente definía su *estatus tabáquico* (Fumador/No fumador)^{131,167,466,467,468,469,470,471}. La relación entre las dos pruebas se representa mediante una *tabla de contingencia* (Tablas 5.94-97).

Previamente a la estimación de la validez hay que fijar el criterio de positividad o negatividad de la prueba a estudio, seleccionando el *punto de corte* (*cut-off*) óptimo, por medio del análisis de la curva ROC (Apartado 4.5.3.1.1). En nuestra investigación se determinó un “cut-off nuevo” para cada una de las pruebas (Tabla 6.11), siendo estudiada la validez, asimismo, con un umbral de decisión aceptado en la práctica clínica para la COHb (> 3%) y otro para la cotinina urinaria ajustada (> 500 ng/mg Cr), y con el indicado por el fabricante del equipo de análisis de la cotinina en orina (\geq 500 ng/mL) (“cut-offs previos”)^{266,274,272}.

Prueba diagnóstica		Criterio de positividad	
		Sensibilidad	Especificidad
Pulsicooximetría → COHb (%)		≥ 3	
		67,0%	87,7%
Cooximetría-AE → COHb (%)		≥ 1,12 (*)	
		96,1%	94,3%
Análisis de cotinina en orina	Sin ajuste (ng/mL)	≥ 47	
		100,0%	94,9%
	Ajustada por CrU (ng/mg Cr)	≥ 137	
		99,3%	97,4%

Tabla 6.11. Nuevos puntos de corte seleccionados en las pruebas problema.

(*) Equivalente a **≥ 7 ppm** de monóxido de carbono en aire espirado^{268,269}.

■ -AE, en aire espirado; COHb, carboxihemoglobina; CrU, creatinina en orina; ppm, partes por millón.

Son muchos los estudios que han buscado el punto de corte ideal para estas pruebas sin llegar a un consenso. Los cut-offs propuestos o empleados en la literatura científica revisada son los siguientes (se recoge el criterio de positividad si ha sido especificado):

- Pulsicooximetría (COHb): >3%, 5%, ≥6%^{472,473,474,475}.
- Cooximetría-AE (CO): 3 ppm, ≥5 ppm, ≥6 ppm, >6,5 ppm, ≥7 ppm, 8 ppm, ≥9 ppm, 8-10 ppm, ≥10 ppm, >10 ppm, 9-16 ppm^{131,162,167,268,456,457,459,476,477,478,479,480,481,482,483,484,485,486,487,488}.
- Análisis de cotinina en orina: 10-15 ng/mL, 49,7 ng/mL, 50 ng/mL, 20-100 ng/mL o mg Cr, ≥100 ng/mL, 200 ng/mL, 500 ng/mL, >500 ng/ mg Cr^{162,167,171,463,483,489,490,491}.

Smith et ál. (1998) señalan que el punto de corte óptimo se ve influido por lo específico que sea el método colorimétrico, inmunológico o cromatográfico usado para medir la cotinuria, de forma que el mismo tipo de método puede dar distintos cut-offs⁴⁹².

6.2.2.1. VALIDEZ DE LA MEDICIÓN DE LA CARBOXI-HEMOGLOBINA

Una de las finalidades de nuestro estudio fue, por un lado, contrastar el valor de corte de la COHb admitido en la práctica clínica y, por otro, comparar la validez de las dos cooximetrías:

► **Evaluación individual de las cooximetrías:**

En la determinación de COHb para valorar el tabaquismo, la **pulsicooximetría** resultó una prueba de una exactitud muy cuestionable, tanto con el cut-off previo como con el nuevo (aunque lo que cambió realmente fue el criterio de positividad). Su eficiencia diagnóstica se situó en torno a un 70% y, atendiendo a sus *razones de verosimilitud* (RV), no fue *clínicamente útil*. Lo más destacable con el cambio de cut-off fue que ganó en sensibilidad, un 15,0%, a expensas de perder cerca de un 6% de especificidad (Tabla 6.12). En este sentido, Layne et ál. (2006), con un valor de corte de un 6%, encuentran una especificidad excelente (98,2%), pero a costa, eso sí, de una pésima sensibilidad (37,5%)⁴⁷⁵.

Por otro lado, la validez de la **cooximetría-AE** sí que mejoró sustancialmente al modificar el cut-off, transformándose, conforme a las RV resultantes, en una prueba clínicamente útil. Con el nuevo umbral de decisión, su eficiencia alcanzó un 95,4% (aumentando un 21,7%), creció un 175% su *odds ratio diagnóstica* (ORD) y su *índice de Youden* (IJ) se acercó al valor ideal. Asimismo, con el cut-off nuevo (COHb \geq 1,12%, equivalente a CO \geq 7 ppm), nuestro balance sensibilidad-especificidad fue tan bueno como el de algunos estudios que también lo utilizan^{457,479}; no resultó muy diferente al de otros que emplean un cut-off rayano de 5 o 6 ppm^{459,477}; y fue algo mejor que el de unos terceros que proponen uno lindante de 8 ppm^{162,483} (Tabla 6.12).

► **Evaluación comparativa de las cooximetrías:**

Como la prevalencia de fumadores fue la misma en las dos pruebas (62,8%; véanse tablas 5.94 y 5.95), no tuvimos que excluir ninguna medida de validez para este análisis. Por simple observación de sus curvas ROC apreciamos que la cooximetría-AE en la valoración del consumo de tabaco fue claramente más válida que la pulsicooximetría (comparación cualitativa; figura 5.42). Las *áreas bajo la curva ROC* lo corroboraron (comparación cuantitativa; tabla 6.12).

En primer lugar, con el punto de corte previo (el aceptado en la práctica clínica), todas las medidas que analizaban la validez fueron mejores en la cooximetría-AE que en la pulsicooximetría, con una pequeña diferencia en la eficiencia de un 6%. No obstante, en ambas pruebas, el *valor predictivo negativo* (VPN), el IJ y la sensibilidad fueron bajos, existiendo en conjunto una *tasa de falsos negativos* (TFN) en torno a un 45%. Además, la RV+ de la cooximetría-AE fue mucho mayor, y otro dato favorable es que tuvo una RV- algo inferior a la de la pulsicooximetría; sin embargo, ninguna de las dos pruebas obtuvo la categoría de clínicamente útil con el cut-off previo (Tabla 6.12).

En segundo lugar, con los nuevos puntos de corte (aquellos seleccionados en nuestro estudio), las dos cooximetrías aumentaron, *grosso modo*, su exactitud; especialmente la realizada en aire espirado. Todas las medidas de validez fueron notablemente mejores en esta última que en la pulsicooximetría, destacando una diferencia entre ambas de más de un 20% en eficiencia y de alrededor de un 30% en sensibilidad y VPN, así como una diferencia muy importante en la ORD. Asimismo, la cooximetría-AE, en contraste con la pulsicooximetría, resultó clínicamente útil tras el cambio de cut-off, de acuerdo con las RV obtenidas (Tabla 6.12).

Validez	Medida	Pulsicooximetría (COHb)		Cooximetría-AE (COHb)	
		> 3%	≥ 3%	> 3,00%	≥ 1,12% (*)
Interna	Sensibilidad (%)	52,0	67,0	58,7	96,1
	Especificidad (%)	93,4	87,7	99,1	94,3
	TFP (%)	6,6	12,3	0,9	5,7
	TFN (%)	48,0	33,0	41,3	3,9
Externa	VPP (%)	93,0	90,2	99,1	96,6
	VPN (%)	53,5	61,2	58,7	93,5
	RV+	7,87	5,47	62,18	16,98
	RV-	0,51	0,38	0,42	0,04
Global	Eficiencia (%)	67,4	74,7	73,7	95,4
	IJ	0,45	0,55	0,58	0,90
	ORD	15,3	14,6	149,0	409,5
	Área bajo la curva ROC	0,830		0,983	

Tabla 6.12. Validez de la medición de la carboxihemoglobina, con el cut-off previo (color gris) y los nuevos (color rosa): Pulsicooximetría *versus* Cooximetría-AE.

(*) Equivalente a ≥ 7 ppm de monóxido de carbono en aire espirado^{268,269}.

■ -AE, en aire espirado; COHb, carboxihemoglobina; IJ, índice de Youden; ORD, odds ratio diagnóstica; TFN, tasa de falsos negativos;

TFP, tasa de falsos positivos; ROC, Receiver Operating Characteristics; RV+/-, razón de verosimilitud positiva/negativa;

VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo.

6.2.2.2. VALIDEZ DEL ANÁLISIS DE COTININURIA

Otra de las finalidades de nuestra investigación fue, por un lado, contrastar el punto de corte fijado por el fabricante del equipo de análisis de la cotinina en orina y, por otro, determinar la conveniencia del ajuste de la cotinina por la CrU:

► **Cut-off previo vs. nuevo:**

El análisis de cotinina en orina **sin ajuste** tuvo una gran eficiencia diagnóstica con ambos cut-offs, aunque aún mejor con el nuevo (98,9% vs. 93,2%), resultando en los dos casos una prueba clínicamente útil según sus RV. Con la modificación del umbral de decisión destacó que el VPN y la sensibilidad alcanzaron su valor máximo (la especificidad bajó un escaso 2,5%), que el IJ rozó el valor ideal y que la ORD creció espectacularmente (Tabla 6.13).

Lo cierto es que otros estudios revisados también señalan un balance sensibilidad-especificidad muy bueno o excelente, aun sin coincidir entre ellos en el punto de corte utilizado^{162,483,490}. Esto parece demostrar, junto con nuestros resultados, que nos encontramos ante una prueba altamente válida para la discriminación entre fumadores y no fumadores.

El análisis **ajustado por CrU** se benefició todavía más del cambio en su cut-off, convirtiéndose en clínicamente útil conforme a sus RV y mejorando en todas las medidas que analizaban la validez, sin perder especificidad (Tabla 6.13).

► **Cotina sin ajuste vs. ajustada por creatinina en orina:**

Para evaluar la conveniencia del ajuste no fue necesario excluir ninguna medida de validez, puesto que la prevalencia de fumadores fue la misma en el análisis con y sin dicha corrección (78,0%; véanse tablas 5.96 y 5.97).

Nuestra comparación cualitativa, a través de las curvas ROC correspondientes, no arrojó una diferencia aparente de validez entre el análisis sin el ajuste y con él (Figura 5.42). De hecho, las áreas bajo la curva ROC fueron, cuantitativamente, también muy similares (Tabla 6.13).

Considerando sus respectivos cut-offs previos resultó que la cotina sin corrección fue ligeramente más exacta que la ajustada y, lo que es más importante, la única de las dos clínicamente útil atendiendo a las RV. En cambio, con los nuevos cut-offs seleccionados en nuestra investigación ambas resultaron útiles, existiendo entre las dos unas diferencias en general sutiles, poco o nada relevantes desde un punto de vista clínico (Tabla 6.13).

En la literatura consultada, como hemos comentado anteriormente, existen discrepancias respecto a si el ajuste de la cotina por la creatinina en orina es oportuno^{167,168,173,440,441,442,443,444,445}. Sin embargo, a la vista de nuestros resultados, tal ajuste no estaría justificado.

Validez	Medida	Cotina sin ajuste (ng/mL)		Cotina ajustada (ng/mg Cr)	
		≥ 500	≥ 47	> 500	≥ 137
Interna	Sensibilidad (%)	92,0	100,0	87,0	99,3
	Especificidad (%)	97,4	94,9	97,4	97,4
	TFP (%)	2,6	5,1	2,6	2,6
	TFN (%)	8,0	0,0	13,0	0,7
Externa	VPP (%)	99,2	98,6	99,2	99,3
	VPN (%)	77,6	100,0	67,9	97,4
	RV+	35,89	19,50	33,91	38,72
	RV-	0,08	0,00	0,13	0,01
Global	Eficiencia (%)	93,2	98,9	89,3	98,9
	IJ	0,89	0,95	0,84	0,97
	ORD	438,7	4155,0	253,3	5206,0
	Área bajo la curva ROC	0,989		0,984	

Tabla 6.13. Validez del análisis de cotinuria, con los cut-offs previos (color gris) y los nuevos (color rosa): Cotina sin ajuste *versus* ajustada por la creatinina en orina.

■ IJ, índice de Youden; ORD, odds ratio diagnóstica; TFN, tasa de falsos negativos; TFP, tasa de falsos positivos; ROC, Receiver Operating Characteristics; RV+/-, razón de verosimilitud positiva/negativa; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo.

6.2.2.3. VALIDEZ COMPARADA DE LAS TRES PRUEBAS

Nuestro trabajo, realizado en el campo del tabaquismo, representa el primer estudio comparativo de la validez de la pulsicooximetría, la cooximetría en aire espirado y el análisis de cotinina en orina.

La prevalencia fue distinta en las cooximetrías que en el análisis de cotinina (62,8% y 78,0%, respectivamente; véanse tablas 5.94-97), por lo que se excluyeron para esta evaluación las medidas de validez dependientes de ella, es decir, los valores predictivos y la eficiencia (Tabla 6.14).

Considerando los nuevos puntos de corte, más válidos en todas las pruebas:

- El examen individual previo ha mostrado, por un lado, decepcionantes hallazgos en la pulsicooximetría y, por el contrario, grandes resultados en las otras dos pruebas diagnósticas, en consonancia con los de otros trabajos publicados.
- Hemos visto también que la cooximetría-AE superó ampliamente a la pulsicooximetría en la medición de la COHb y que no hubo diferencias trascendentes entre el ajustar o no la cotinina por la CrU.
- En lo que se refiere a la comparación entre la cooximetría-AE y el análisis de cotininuria:
 - ❖ La SRNT proclama a la cotinina como el mejor biomarcador en tabaquismo (en ausencia de TSN), dada su alta especificidad y sensibilidad; en cambio, refiere una limitación en estas medidas en la cooximetría (por existir otras fuentes reseñables de CO y por poseer éste una vida media corta, respectivamente; véase apartado 2.10.2)¹⁶⁷.
 - ❖ Efectivamente, todas las medidas de validez (interna, externa y global) resultaron mejores en el análisis de cotinina en orina que en la cooximetría-AE. Sin embargo, en general no fueron unas diferencias

muy marcadas, ni cualitativa (Figura 5.42) ni cuantitativamente (Tabla 6.14). De hecho, las diferencias en sensibilidad y especificidad fueron más pequeñas que las que señalan otros autores^{162,483}, debido principalmente al gran rendimiento que mostró la cooximetría-AE en nuestro trabajo.

- ❖ Estos resultados denotaron que sería importante tener presentes también otros aspectos a la hora de seleccionar una u otra prueba, como la disponibilidad, coste, sencillez, etc. En este sentido, el cooxímetro para AE posee una serie de ventajas respecto al análisis de cotinina en orina, a saber: está disponible comercialmente; es económico (superado el coste inicial del aparato, que ronda los 500 euros); la muestra se obtiene y analiza de forma sencilla, no requiriéndose una infraestructura hospitalaria o un laboratorio clínico; no exige conocimientos técnicos especiales; ofrece resultados inmediatos; y es portátil^{162,167}.

Asimismo, en nuestro estudio hallamos (como ya hemos comentado), que la cooximetría-AE, a diferencia del análisis de cotininuria, logró diferenciar todos los grados de consumo (Véanse tablas 6.9 y 6.10).

6.2.3. FIABILIDAD:
PULSICOOXÍMETRO
VERSUS
COOXÍMETRO PARA AIRE ESPIRADO

La capacidad diagnóstica de una prueba depende, por un lado, de su validez (de la que hemos hablado en el apartado anterior) y, por otro, de su fiabilidad.

La fiabilidad expresa el grado de analogía entre el resultado que obtenemos en una medición y aquel que obtenemos cuando la repetimos en condiciones similares. Podemos repetirla con el mismo instrumento de medida, y entonces lo que se valora es la *repetibilidad*; o bien con un aparato distinto, como así fue en nuestro caso, para evaluar de esta forma la *concordancia*. Dicha concordancia depende no solo de la variabilidad de los instrumentos, sino también de la de los investigadores o de factores intraindividuales²⁷⁶.

El nuestro es el primer estudio que analiza la concordancia, en la medición de la carboxihemoglobina, entre el pulsicooxímetro y el cooxímetro para aire espirado.

No se debe confundir la concordancia con la correlación, puesto que esta última se refiere exclusivamente al grado de asociación lineal entre dos variables cuantitativas²⁷⁷,²⁹². En nuestro trabajo, entre la COHb obtenida por pulsicooximetría y la obtenida por cooximetría-AE, la correlación resultó significativa y positiva, pero no llegó a ser buena (Rho de Spearman = 0,61), motivo por el cual no abordamos un estudio de regresión lineal. En el diagrama de dispersión no se apreció una forma definida, destacando una

importante disgregación de los puntos. Así, por ejemplo, cuando por pulsicooximetría se obtuvo una COHb de un 0%, con el cooxímetro para AE llegamos a hallar valores cercanos a un 6%; o, por el contrario, cuando el 0% de COHb fue obtenido por cooximetría-AE, con el pulsicooxímetro llegamos a encontrar hasta un 4% (Figura 5.43).

La concordancia entre ambos cooxímetros también fue pobre, hasta el punto de que no resultaron intercambiables (Tabla 6.14):

- Así, la fuerza de la concordancia, medida a través del *coeficiente de correlación intraclase (CCI)*, se situó en el límite entre mediocre y moderada.
- Por otro lado, el nivel de concordancia hallado con el *método de Bland-Altman* (Figura 5.50) no fue aceptable (*límites de concordancia*: 6,9% y -5,0%), ya que superó la diferencia de $\pm 4\%$ que fijamos *a priori* como clínicamente relevante.

En el *plot* observamos que fueron muy pocos los valores que concordaron (diferencia igual a cero) y muchos los que quedaron fuera de ese $\pm 4\%$.

A niveles bajos de COHb, ambos aparatos sobrestimaron; sin embargo, a niveles más altos (que corresponderían a un consumo de tabaco mayor), la mayoría de las veces el pulsicooxímetro fue el que proporcionó valores superiores a los del cooxímetro para AE. De hecho, la media de las diferencias (Pulsicooxímetro – Cooxímetro para AE) fue positiva.

No hubo diferencias aparentes en la concordancia/discordancia entre los dos instrumentos en función del sexo ni de la edad, ni tampoco respecto al consumo diario de tabaco, salvo que en no fumadores la pulsicooximetría sobrestimó con más frecuencia que la cooximetría-AE (Figuras 5.51-53).

Hemos de señalar que sí que existen estudios (prácticamente todos en el contexto de intoxicaciones por CO sospechadas/diagnosticadas) sobre la concordancia entre el pulsicooxímetro y el *cooxímetro de laboratorio* (este último analiza muestras de sangre arterial y venosa), con tamaños muestrales, resultados y conclusiones desiguales: Hay autores que sugieren el uso del pulsicooxímetro para una detección rápida de estas intoxicaciones (Roth et ál., 2011; Piatkowski et ál., 2009; Coulange et ál., 2008; Suner et ál., 2008; Kot et ál., 2008; Barker et ál., 2006); mientras que otros concluyen que la pulsicooximetría no puede sustituir a la cooximetría de laboratorio y, además, que no sirve como herramienta de detección prehospitalaria de pacientes intoxicados (Touger et ál., 2010; O'Malley y Chudnofsky, 2009)^{493,494,495,496,497,498,499,500}. Layne et ál., mencionados previamente, analizan estos dos aparatos en la valoración del tabaquismo, hallando que es el pulsicooxímetro, como sucedió en nuestro trabajo, el que proporciona valores superiores con más frecuencia que el cooxímetro de laboratorio (encuentran lo mismo en individuos con sospecha de intoxicación por CO)⁴⁷⁵.

O'Reilly (2010) apunta causas por las cuales la pulsicooximetría puede generar discordancia (recogidas también en el *Manual del operador* del pulsicooxímetro y que fueron tomadas en consideración para nuestra investigación), como las siguientes: colocación inapropiada del dedo en el sensor, movimiento del paciente, interferencia de luz externa, falta de sincronización de las mediciones, etc.^{501,262}.

Finalmente, conforme a los trabajos revisados y sobre todo a nuestros propios resultados (de fiabilidad, junto con los de validez, validez comparada, relación con el grado de consumo y correlación; véase tabla 6.14), y a la espera de futuros estudios que puedan aportar datos nuevos, podríamos concluir que el uso del pulsicooxímetro no sería recomendable en la valoración del consumo de tabaco.

6.2.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO DE PRUEBAS

1► Una posible limitación de nuestro trabajo radica en haber fijado el estatus tabáquico de los pacientes a través de sus autorrespuestas en la entrevista clínica (*gold standard*). Esto podría haber generado un sesgo de información y haber afectado a la validez interna del estudio, infraestimando la prevalencia real de tabaquismo y el verdadero valor de los cut-offs⁵⁰². Suponemos una mayor veracidad de las respuestas en los que se definen como ‘fumadores’, pero las dudas podrían surgir en aquellos que se definen como ‘no fumadores’ (no fumadores/exfumadores). Sin embargo, son muchos los trabajos que han demostrado la validez de la respuesta dada por el paciente sobre su abstinencia del tabaco^{131,167,466,467,468,469,470,471}. Por otro lado, los puntos de corte seleccionados concordaron con los publicados en estudios similares que hemos recogido. Asimismo, creemos que el hecho de que los pacientes acudiesen voluntariamente a nuestro Programa de Deshabitación Tabáquica (y no a una consulta médica por otro motivo), siendo los primeros interesados en dejar de fumar de forma real y definitiva, hace más probable que dijese la verdad sobre su consumo. Por último, el contexto de una investigación, que incluía determinaciones de biomarcadores, aumenta también la probabilidad de respuestas veraces, ya que los pacientes fueron informados previamente no solo de la realización de estas determinaciones, sino también de su significado.

2► La SRNT (*Society for Research on Nicotine and Tobacco*), como hemos comentado, considera a la cotinina, por su elevada especificidad y sensibilidad, como el mejor biomarcador en tabaquismo, en ausencia de TSN¹⁶⁷. Teniendo en cuenta que nuestro estudio se desarrolló en un ámbito clínico de deshabituación tabáquica donde, entre otros tratamientos, se usó la TSN, hemos de señalar lo siguiente:

- En primer lugar y en relación con el estudio de la relación dosis-respuesta entre el consumo y la cotinina, el 100% de los análisis de cotinina llevados a cabo en fumadores fue realizado antes del inicio de cualquier tipo de farmacoterapia.
- De los 39 no fumadores (fumadores en fase de acción para ser exactos) a los que se hizo el análisis, solo 9 habían recibido TSN (prácticamente todos chicles, de los que conocemos que solo se libera la mitad de la nicotina)¹⁶¹. Únicamente un paciente aún utilizaba la TSN cuando se le hizo la prueba. Por ello, es comprensible que, en consonancia con lo apuntado por la SRNT, el análisis de cotininuria fuese la prueba más válida a pesar del uso de TSN y que nuestra especificidad resultase tan buena como la de otros estudios publicados^{162,483,490}.

3► Algunos autores han señalado que el trastorno ventilatorio propio de la EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; cuya principal causa es el tabaco) condiciona una concentración más alta de CO en la cooximetría-AE^{503,504}. La especificidad de esta prueba en nuestro trabajo no se vio afectada por este hecho, puesto que ninguno de los 3 pacientes fumadores que tenían diagnosticada esta patología dejó de fumar. Respecto a su influencia en la dosis-dependencia de la relación ‘uso de tabaco-CO_hb’, podemos decir que el nivel de CO_hb de cada uno de estos tres fumadores se encontraba dentro de los límites correspondientes a su grado de consumo, marcados por la media \pm la desviación típica (Véase tabla 6.9).

4► En nuestro trabajo obtuvimos unos resultados de validez de la pulsicoximetría que no fueron buenos, así como tampoco lo fue su concordancia con la cooximetría-AE. No obstante, para completar el estudio de la pulsicoximetría en la valoración del tabaquismo habría sido interesante analizar también su *repetibilidad*, es decir, hasta qué punto esta prueba habría ofrecido los mismos resultados al realizarla más de una vez, en un mismo paciente, en condiciones similares²⁷⁶. En nuestro caso, nos vimos obligados a “sacrificar” ese análisis debido a que, como nuestro estudio estaba enmarcado dentro de un programa de intervención psicofarmacológica para la deshabituación del tabaco, habría alargado aún más la duración de cada consulta (la primera visita duraba cerca de una hora y las siguientes alrededor de media hora).

En la medición de COHb con el pulsicooxímetro, en pacientes con sospecha de intoxicación por CO, Touger et ál. (ya mencionados) encuentran un *coeficiente de repetibilidad* (= 1,96 veces la desviación típica de la media de las diferencias entre las mediciones en el mismo sujeto) de un 7,6%. Dichos autores refieren que un posible cofactor de la discordancia que hallan con el cooxímetro de laboratorio (Apartado 6.2.3) podría ser, precisamente, una mala repetibilidad del pulsicooxímetro^{499,505}.

5► El condicionamiento de nuestro estudio de pruebas diagnósticas al Programa de Deshabituación Tabáquica desarrollado en el CdS limitó el tamaño de la muestra. La precisión de los parámetros de validez con el tamaño muestral utilizado fue inferior al 5%; salvo para la sensibilidad y especificidad de la pulsicoximetría y la especificidad de la cotininuria sin ajuste, en las que fue en torno a un punto y medio porcentual mayor (nivel de confianza del 95%).

6► Por último, con referencia a las cooximetrías, hemos de remarcar que nuestros resultados y conclusiones son aplicables en un contexto de valoración del tabaquismo, cuyo rango de valores de CO/COHb es lógicamente muy inferior al de un contexto de intoxicación por CO [nuestro rango de valores de COHb en la cooximetría-AE fue de 0,00 a 9,92% (*outlier* de 13,76%)].

Elemento de comparación		Pulsicooximetría (% de COHb)		Cooximetría-AE (% de COHb)		Cotina en orina (ng/mL)		Cotina en orina ajustada (ng/mg Cr)	
Mediana (rango intercuartílico)		2,0 (1,0 - 5,0)		2,2 (0,3 - 4,0)		1021,0 (230,5 - 1761,0)		1045,0 (219,0 - 1906,5)	
Diferencias	Por sexo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	Por edad								
	No fumadores vs. fumadores leves	SÍ		SÍ		SÍ		SÍ	
	Fumadores leves vs. moderados	NO		SÍ		SÍ		SÍ	
Fumadores moderados vs. grandes		NO		SÍ		NO		NO	
Correlación con consumo/día (Rho de Spearman)		0,54		0,81 (Véase regresión)		0,66		0,71	
Área bajo la curva ROC (Véase figura 5.42)		0,830		0,983		0,989		0,984	
Nuevo cut-off (criterio de positividad)		≥ 3		≥ 1,12		≥ 47		≥ 137	
Sensibilidad (%) (*)	Especificidad (%) (*)	67,0 (↑15,0)	87,7 (↓5,7)	96,1 (↑37,4)	94,3 (↓4,8)	100,0 (↑8,0)	94,9 (↓2,5)	99,3 (↑12,3)	97,4 (↔)
Tasa de falsos negativos (%) (*)	Tasa de falsos positivos (%) (*)	33,0 (↓15,0)	12,3 (↑5,7)	3,9 (↓37,4)	5,7 (↑4,8)	0,0 (↓8,0)	5,1 (↑2,5)	0,7 (↓12,3)	2,6 (↔)
Razón de verosimilitud positiva (*)	Razón de verosimilitud negativa (*)	5,47 (↓2,40)	0,38 (↓0,13)	16,98 (↓45,2)	0,04 (↓0,38)	19,50 (↓16,39)	0,00 (↓0,08)	38,72 (↑4,81)	0,01 (↓0,12)
Índice de Youden (*)		0,55 (↑0,10)		0,90 (↑0,32)		0,95 (↑0,06)		0,97 (↑0,13)	
Odds ratio diagnóstica (*)		14,6 (↓0,7)		409,5 (↑260,5)		4155,0 (↑3716,3)		5206,0 (↑4952,7)	
Coeficiente de correlación de Spearman (Rho)				0,61				0,89 (Véase regresión)	
Coeficiente de correlación intraclase (CCI)				0,505					
Bland-Altman (Figura 5.50)	Media de las diferencias			0,9%					
	Límites de concordancia			6,9% y -5,0%					
	Intercambiables			NO					

Tabla 6.14. Resumen del estudio comparativo de las pruebas diagnósticas de exposición al humo del tabaco.

(*) Se recogen los valores obtenidos con los nuevos cut-offs (entre paréntesis, el cambio respecto a los puntos de corte previos).

7. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1) El perfil tipo de nuestro fumador en deshabituación se corresponde con una mujer en la quinta década de la vida, que prueba su primer cigarrillo en la adolescencia media, tiene un consumo moderado y una dependencia física moderada-alta, y no convive con otros fumadores. Asimismo, aunque nunca ha logrado permanecer en abstinencia por un período largo, afronta este abandono con una motivación moderada y ganas de materializarlo en un plazo de tiempo corto. Finalmente, logra reducir su consumo parcialmente, con ayuda de un tratamiento psicofarmacológico efectivo y seguro.

- 2) No hubo jóvenes en nuestro Programa de Deshabituación Tabáquica, poniéndose de manifiesto la necesidad de dedicar mayores esfuerzos, en este grupo poblacional, a la información sobre las consecuencias del tabaquismo y sobre los diversos apoyos a su disposición en caso de que se planteen dejar de fumar. Por otro lado, los pacientes más jóvenes que participaron en el Programa, con un índice paquetes-año inferior y más preparados y motivados para el cese de su dependencia, consiguieron la abstinencia con mayor frecuencia que aquellos con una edad superior.

-
- 3) Respecto a la dependencia física al tabaco en un contexto clínico de deshabituación (medida a través del Test de Fagerström), nuestro fumador tipo consume su primer cigarrillo del día en la primera media hora después de levantarse, valorándolo como el más necesario de todos; y, además, no espera mucho tiempo para fumar algunos más. Tampoco se autocontrola para no consumir cuando está enfermo, pero sí que lo hace, fácilmente, cuando se encuentra en lugares donde fumar está prohibido. Por otro lado, la utilidad del Test de Richmond para medir la motivación ante el abandono del tabaco, aplicado a fumadores que acuden a una terapia antitabáquica, resulta cuestionable, y habría que ser cautelosos a la hora de interpretar su resultado, confirmándose que la motivación es difícil de objetivar, variable en el tiempo y modificable.
- 4) Nuestro estudio refleja el gran rendimiento del apoyo psicológico, como tratamiento único, en los pacientes con una muy baja dependencia; y la necesidad de asociar farmacoterapia en el resto. Casi tres cuartas partes de nuestra muestra recibieron tratamiento farmacológico complementario, principalmente sustitutivos con nicotina, seguidos de vareniclina. La inmensa mayoría redujo su consumo y, de ella, la mitad logró una abstinencia continua, cuyo tiempo medio fue de alrededor de tres meses.

-
- 5) La prevalencia de Síndrome Metabólico en nuestra muestra de fumadores fue de un 33,6% con la definición de la IDF y de un 25,3% con la de la AHA-NHLBI, mostrando una tendencia estadísticamente no significativa con esta última a ser mayor en los grandes fumadores que en los pacientes con un consumo más bajo. No hubo cambios estadísticamente significativos en ninguno de los componentes del Síndrome Metabólico con relación al nivel de consumo diario de tabaco. Los criterios más frecuentes fueron los de la tensión arterial y el perímetro de cintura, seguidos de los referentes a los lípidos y, por último, del de la glucemia basal.
- 6) Aproximadamente, la mitad de los fumadores estudiados no tenía un control adecuado de su hipertensión arterial, diabetes mellitus y/o dislipemia; demostrándose así la necesidad de hacer un esfuerzo en mejorar la adherencia y optimización de la farmacoterapia y en implementar medidas higiénico-dietéticas, entre ellas, el cese del tabaquismo. Sin embargo, la gran mayoría de nuestros fumadores poseía un riesgo cardiovascular bajo, no hallándose diferencias estadísticamente significativas en el riesgo medio ni en los grados REGICOR/SCORE en función del consumo diario de tabaco.
- 7) Por primera vez, la pulsicoximetría, la cooximetría en aire espirado y el análisis de cotinina en orina han sido estudiados de forma conjunta; y, por primera vez también, se ha analizado la concordancia entre el pulsicoxímetro y el cooxímetro para aire espirado. Además, nuestro trabajo representa el estudio más completo existente hasta el momento con relación al uso del pulsicoxímetro en el campo del tabaquismo.

-
- 8) Los puntos de corte con mejor balance de sensibilidad y especificidad en las pruebas estudiadas, para discriminar fumadores de no fumadores, fueron del 3% y 1,12% de carboxihemoglobina en la pulsicoximetría y cooximetría en aire espirado, respectivamente; y de 47 ng/mL y 137 ng/mg Cr en el análisis de cotinina en orina, sin y con ajuste por creatininuria, respectivamente.

 - 9) El análisis de cotinina en orina se confirma como la prueba diagnóstica más válida para la discriminación entre fumadores y no fumadores. No obstante, la diferencia con la cooximetría en aire espirado resultó lo suficientemente pequeña como para tener en cuenta otros aspectos a la hora de seleccionar una u otra prueba (disponibilidad, coste, sencillez, etc.). En este sentido, la cooximetría en aire espirado fue la única de las tres pruebas analizadas que logró diferenciar todos los grados de consumo.

 - 10) Ninguno de los parámetros analizados (validez diagnóstica, validez comparada, fiabilidad, relación con el grado de consumo, correlación) aconsejan el uso del pulsicoxímetro, en la medición de carboxihemoglobina, para la valoración del consumo de tabaco.

 - 11) A tenor de los resultados obtenidos, el ajuste del análisis de cotinina en orina, por la creatinina urinaria, no está justificado.

8. ANEXOS

ANEXO 1. TEST DE FAGERSTRÖM

(modelo en castellano supervisado por el propio Karl Olov Fagerström)^{202,207}

1. **De todos los cigarrillos que consume a lo largo del día, ¿Cuál es el que más necesita?:**
El primero del día (1 punto)
Cualquier otro (0 puntos)
2. **Después de consumir el primer cigarrillo del día, ¿fuma rápidamente algunos más?:**
Sí (1 punto)
No (0 puntos)
3. **¿Encuentra dificultad para no fumar en lugares donde está prohibido hacerlo?:**
Sí (1 punto)
No (0 puntos)
4. **Número de cigarrillos que consume al día:**
>30 (3 puntos)
21-30 (2 puntos)
11-20 (1 punto)
<11 (0 puntos)
5. **Tiempo que transcurre desde que se levanta hasta que fuma el primer cigarrillo:**
<6 minutos (3 puntos)
6-30 minutos (2 puntos)
31 minutos-1 hora (1 punto)
>1 hora (0 puntos)
6. **¿Consume tabaco aunque esté enfermo?:**
Sí (1 punto)
No (0 puntos)

PUNTUACIÓN TOTAL:

- 0-1 puntos:** Dependencia física a la nicotina **muy baja**
- 2-3 puntos:** Dependencia física a la nicotina **baja**
- 4-5 puntos:** Dependencia física a la nicotina **moderada**
- 6-7 puntos:** Dependencia física a la nicotina **alta**
- 8-10 puntos:** Dependencia física a la nicotina **extrema**.

ANEXO 2. TEST DE RICHMOND²⁰⁷

- 1. ¿Le gustaría dejar de fumar si pudiera hacerlo fácilmente?:**
Sí (1 punto)
No (0 puntos)

- 2. ¿Cuánto interés tiene en dejarlo?:**
Muy seriamente (3 puntos)
Bastante (2 puntos)
Algo (1 punto)
Nada en absoluto (0 puntos)

- 3. ¿Intentará dejar de fumar en las próximas dos semanas?:**
Definitivamente sí (3 puntos)
Sí (2 puntos)
Quizás (1 punto)
Definitivamente no (0 puntos)

- 4. ¿Cuál es la posibilidad de que usted sea un exfumador en los próximos seis meses?:**
Definitivamente sí (3 puntos)
Sí (2 puntos)
Quizás (1 punto)
Definitivamente no (0 puntos)

PUNTUACIÓN TOTAL:

0-6 puntos: Motivación **baja** para un intento serio de abandono del tabaco.

7-9 puntos: Motivación **moderada** para un intento serio de abandono del tabaco.

10 puntos: Motivación **alta** para un intento serio de abandono del tabaco.

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____,
con DNI/Pasaporte _____:

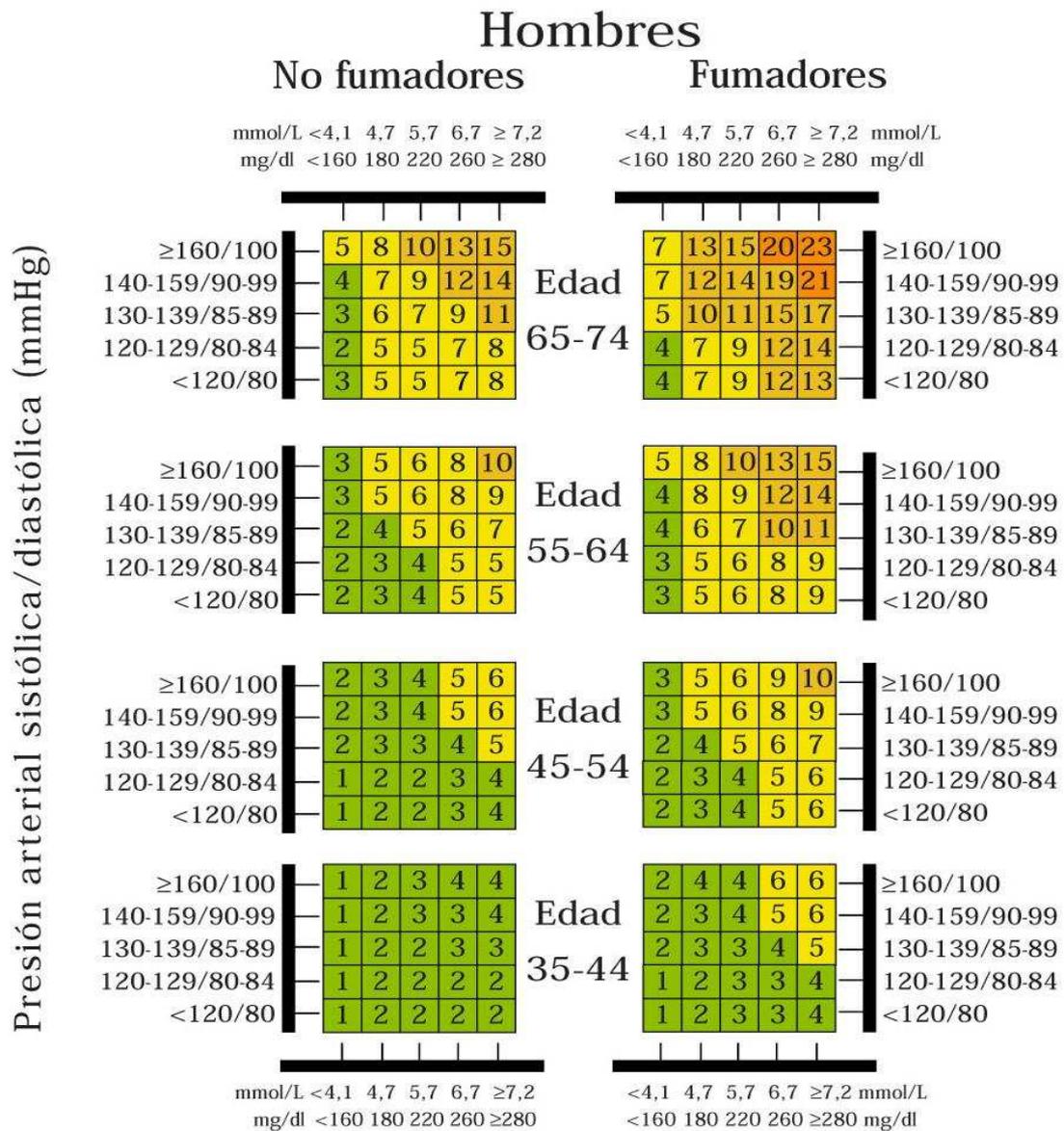
- He sido suficientemente informado del estudio de investigación en el que voy a participar, tanto del estudio sobre las características de mi consumo de tabaco, como de las intervenciones terapéuticas y el seguimiento que se van a llevar a cabo.
He tenido oportunidad de hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias.
Entiendo que la participación es voluntaria y que puedo abandonar el estudio cuando lo desee y sin que ello afecte a mis cuidados sanitarios.
- Mis datos personales serán tratados y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos. Sobre estos datos me acoge el derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición.
- Doy mi consentimiento para el análisis de sangre y orina que se me efectuará, como parte del estudio sobre mi exposición al humo del tabaco, para obtener de dicho estudio resultados que permitan mejorar la asistencia en mi proceso de abandono del tabaco, así como para extraer resultados extrapolables a la población que ayuden a mejorar en un futuro la atención a otros fumadores.

Así, con fecha _____, firmo este consentimiento de forma voluntaria para manifestar mi deseo de participar en el estudio de investigación.

Fdo. Paciente:

Fdo. Equipo Investigador:

ANEXO 4 (I). ESCALA REGICOR: Hombres⁵⁰⁶



Colesterol

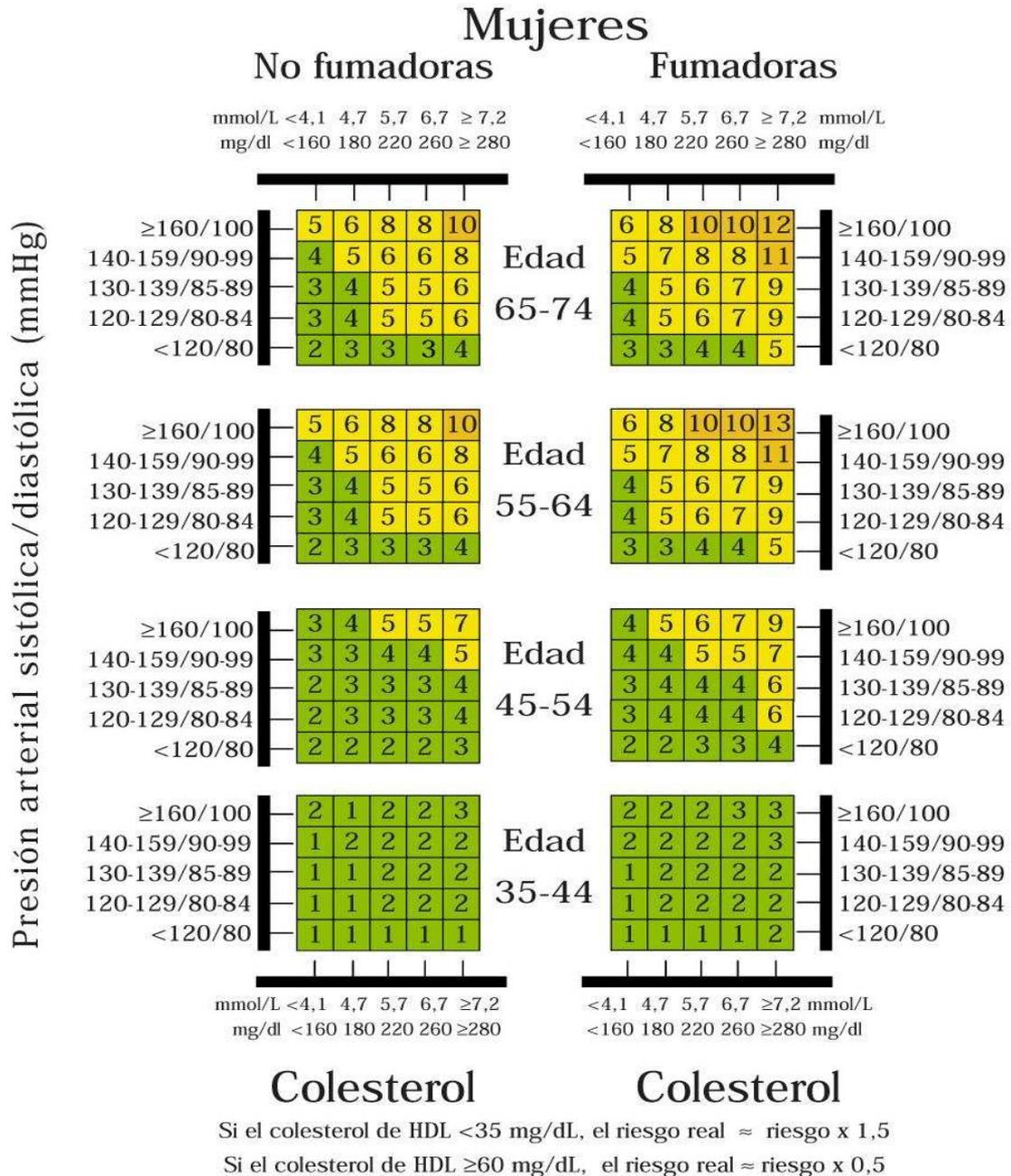
Colesterol

Si el colesterol de HDL <35 mg/dL, el riesgo real ≈ riesgo x 1,5

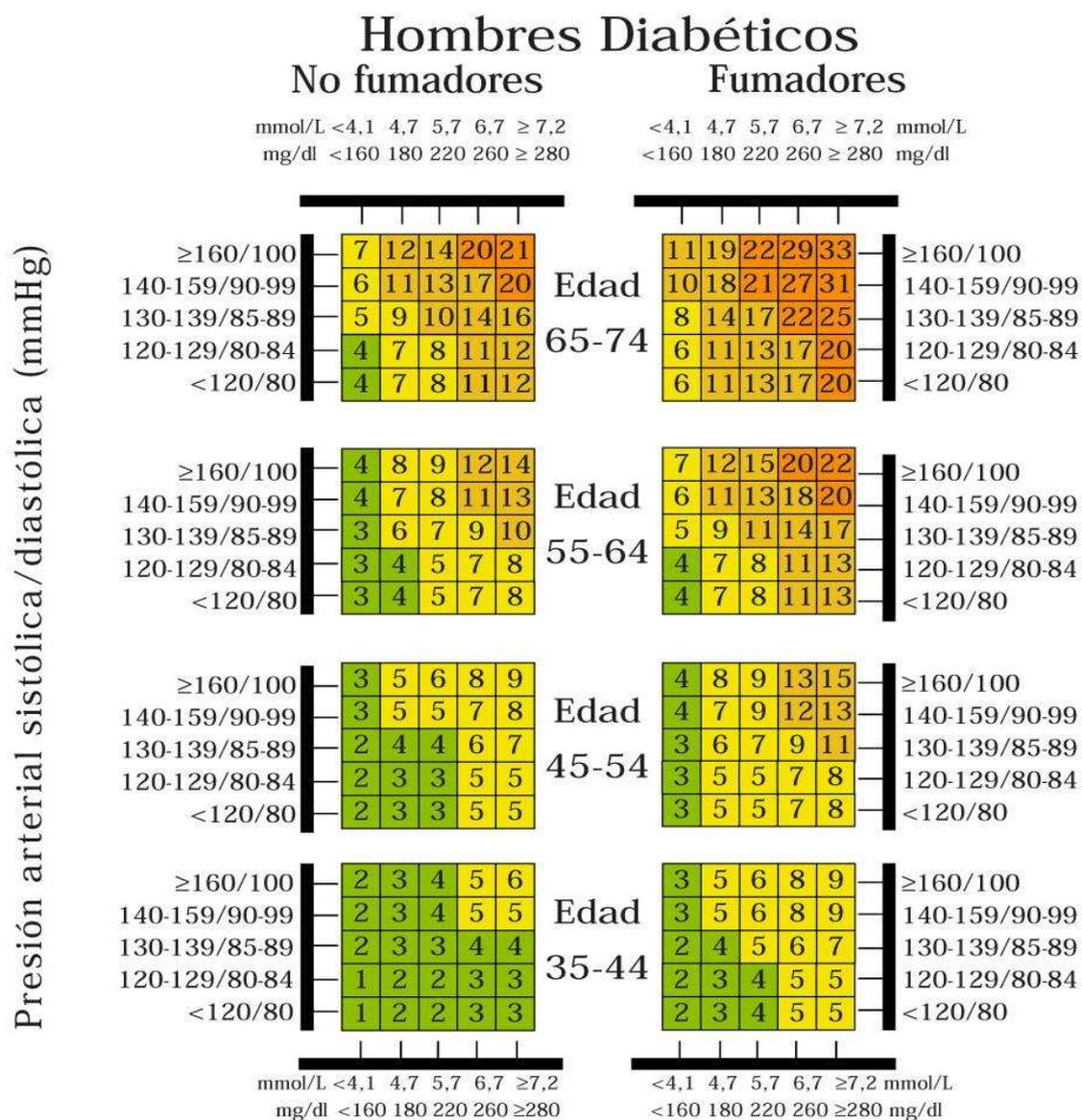
Si el colesterol de HDL ≥60 mg/dL, el riesgo real ≈ riesgo x 0,5



ANEXO 4 (II). ESCALA REGICOR: Mujeres⁵⁰⁶



ANEXO 4 (III). ESCALA REGICOR: Hombres diabéticos⁵⁰⁶



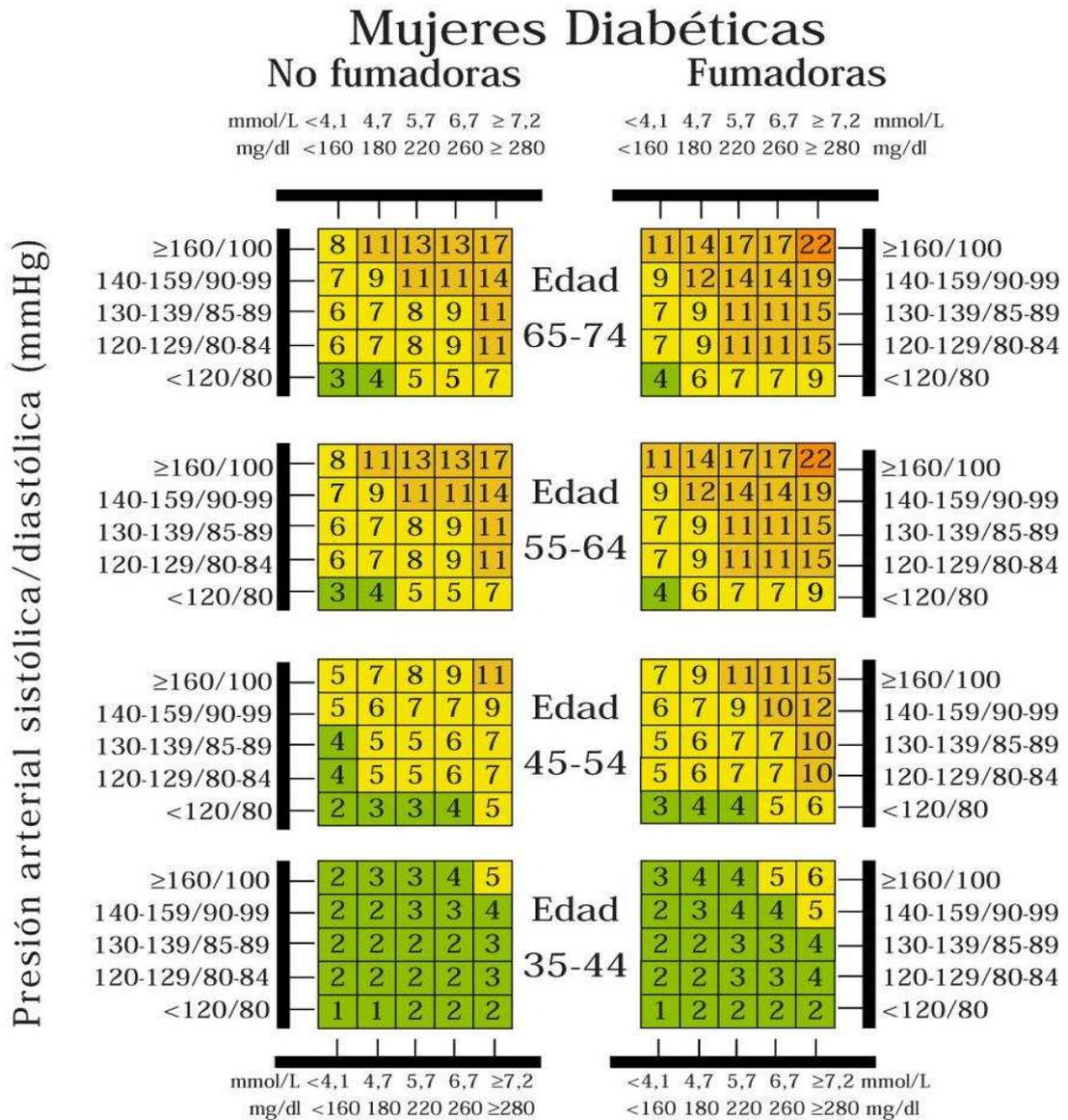
Colesterol **Colesterol**

Si el colesterol de HDL <35 mg/dL, el riesgo real ≈ riesgo x 1,5
Si el colesterol de HDL ≥60 mg/dL, el riesgo real ≈ riesgo x 0,5

Riesgo a 10 años

Muy alto		> 39%
Alto		20-39%
Moderado		10-19%
Ligero		5-9%
Bajo		<5%

ANEXO 4 (IV). ESCALA REGICOR: Mujeres diabéticas⁵⁰⁶



Colesterol

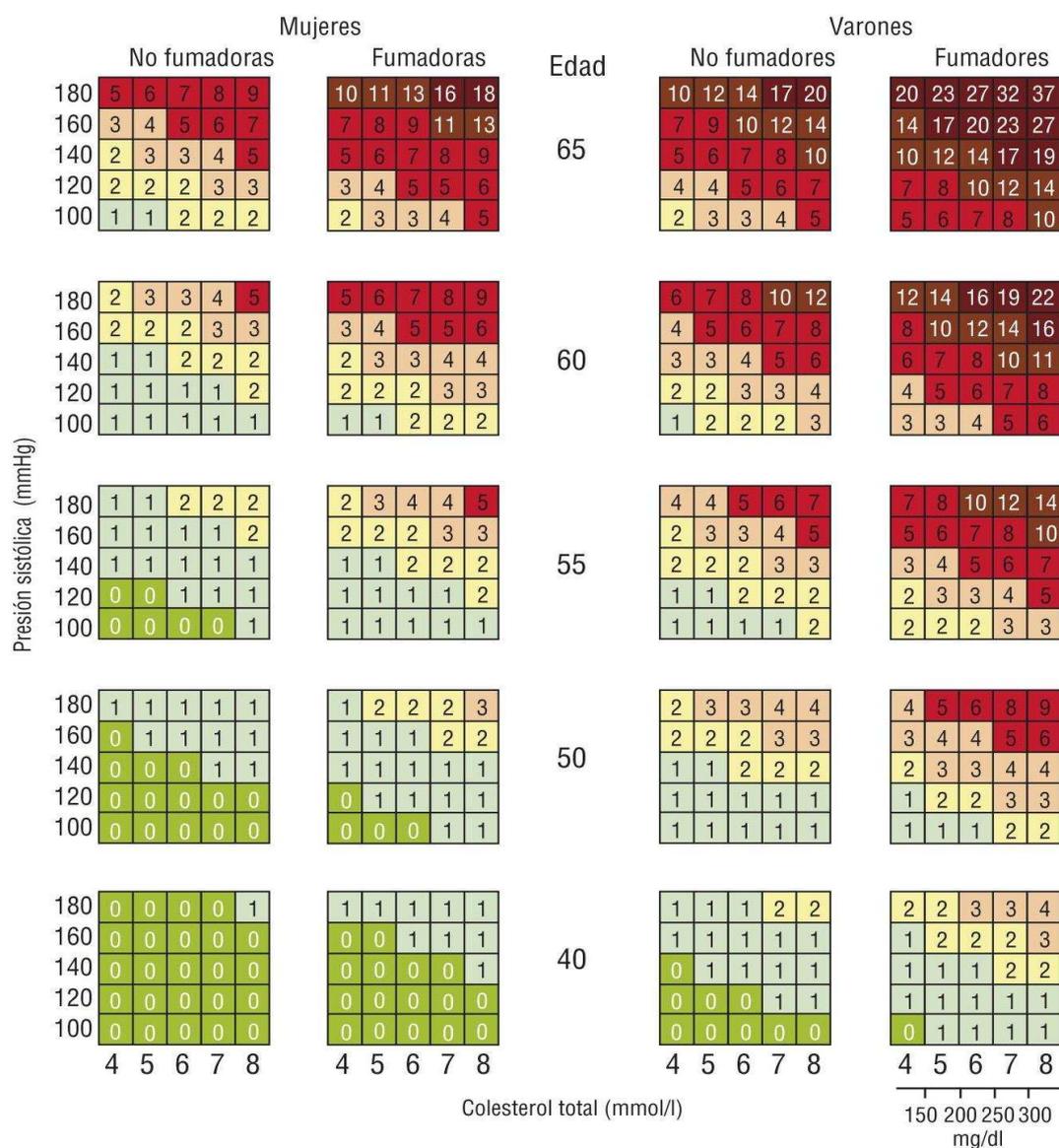
Colesterol

Si el colesterol de HDL <35 mg/dL, el riesgo real ≈ riesgo x 1,5

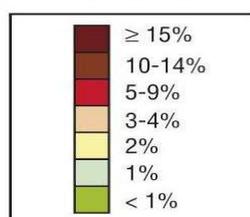
Si el colesterol de HDL ≥60 mg/dL, el riesgo real ≈ riesgo x 0,5

Riesgo a 10 años	
Muy alto	> 39%
Alto	20-39%
Moderado	10-19%
Ligero	5-9%
Bajo	<5%

ANEXO 5. ESCALA SCORE (calibrada para España)²⁵⁸



Riesgo cardiovascular en 10 años



En nuestro estudio, el riesgo fue clasificado en cuatro grupos²⁴⁵:

Muy alto (>7%), *Alto* (5-7%), *Moderado* (3-4%) y *Bajo* (<3%).

9. ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

%: Porcentaje.

° C: Grado/s centígrado/s.

a: Ordenada en el origen (coeficiente de regresión).

AACE: *American Association of Clinical Endocrinologists.*

AAMA: N-acetil-S-(2-carbamiletil)-L-cisteína.

ABC: Área bajo la curva ROC (*Area under the curve*, AUC, en inglés).

ABP: Aminobifenil (4-ABP).

ACV: Accidente/s cerebrovascular/es.

ADA: *American Diabetes Association* (Asociación Americana de Diabetes).

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

-AE: En aire espirado.

AECC: Asociación Española Contra el Cáncer.

A/E: Ansiedad-estado.

AGA: Alteración de la glucemia en ayunas / Glucemia basal alterada (GBA).

AHA-NHLBI: *American Heart Association-National Heart, Lung, and Blood Institute*
(Asociación Americana del Corazón-Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre).

AP: Atención Primaria.

APA: *American Psychiatric Association* (Asociación Americana de Psiquiatría).

Apdo.: Apartado/s.

A/R: Ansiedad-rasgo.

ARA-II: Antagonista/s de los receptores de la angiotensina II.

Art.: Artículo/s.

ARU-SMQ: *Addiction Research Unit-Smoking Motivation Questionnaire.*

ATG: Alteración de la tolerancia a la glucosa.

ATP: Adenosín trifosfato.

ATV: Área tegmental ventral.

b: Pendiente de la recta (coeficiente de regresión).

- CC.AA.:** Comunidades Autónomas.
- CCI:** Coeficiente de correlación intraclase.
- CdS:** Centro de Salud.
- CFVR:** Reserva de velocidad del flujo coronario.
- Cig.:** Cigarrillo/s.
- cHDL:** Colesterol unido a HDL.
- CIRCE:** Proyecto de Caracterización e Implementación de las Recomendaciones de Riesgo Cardiovascular en España.
- cLDL:** Colesterol unido a LDL.
- cm:** Centímetro/s.
- CO:** Monóxido de carbono.
- COHb:** Carboxihemoglobina.
- CONSORT:** *Consolidated Standards Of Reporting Trials.*
- Cooximetría-AE:** Cooximetría en aire espirado.
- CP:** Corriente principal del humo del tabaco (*Mainstream smoke*, en inglés).
- CrU:** Creatinina en orina (creatininuria).
- CS:** Corriente secundaria del humo del tabaco (*Sidestream smoke*, en inglés).
- CT:** Colesterol total.
- CVRS:** Calidad de vida relacionada con la salud.
- CWS:** *Cigarette Withdrawal Scale* (Escala de Abstinencia del Cigarrillo).
- CYL:** Castilla y León.
- DANDY:** *Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youths.*
- DDVD:** Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.
- DDVI:** Disfunción diastólica del ventrículo derecho.
- DE:** Desviación/es estándar.
- DESIR:** *Données Épidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino-Résistance.*
- Día D:** Día elegido para dejar de fumar / Primer día en abstinencia.
- DLCO:** Capacidad de difusión de monóxido de carbono (También denominada TLCO).
- DLP:** Dislipemia.
- DM:** Diabetes mellitus.
- DMAE:** Degeneración macular asociada a la edad.

- DORICA:** Dislipemia, Obesidad y Riesgo Cardiovascular en España.
- DRECE:** Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España.
- DSM-IV-TR:** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision* (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Cuarta Edición, Revisión del Texto).
- DSVI:** Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.
- DV:** Demencia vascular.
- E:** Especificidad.
- EAP:** Equipo de Atención Primaria.
- EASD:** *European Association for the Study of Diabetes*.
- EC:** Enfermedad coronaria.
- ECV:** Enfermedad/es cardiovascular/es.
- EE.UU.:** Estados Unidos de América.
- EGIR:** *European Group for study of Insulin Resistance*.
- ENCA:** Encuesta Nutricional de Canarias.
- ENS:** Encuesta Nacional de Salud.
- EP:** Etenil piridina (3-EP).
- EPID:** Enfermedad/es Pulmonar/es Intersticial/es Difusa/s.
- EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- ERICE:** Ecuación de Riesgo Cardiovascular Española.
- ESH-ESC:** *European Society of Hypertension-European Society of Cardiology* (Sociedad Europea de Hipertensión-Sociedad Europea de Cardiología).
- ESTUDES:** Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias.
- Et ál.:** *Et alii* (y otros).
- ETS:** *Environmental Tobacco Smoke* (Humo ambiental del tabaco, HAT).
- ETV:** Enfermedad del tabaco verde (*Green tobacco sickness*, GTS, en inglés).
- FC:** Frecuencia cardíaca.
- FEV1:** Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
- FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- Fig.:** Figura/s.
- FN:** Falso/s negativo/s.
- FP:** Falso/s positivo/s.

FRICELA: Factores de Riesgo Coronario En La Adolescencia.

FTND: *Fagerström Test for Nicotine Dependence* (Test de Fagerström para la Dependencia Nicotínica).

FTNDa: Test de Fagerström-versión adaptada para adolescentes.

FTND-ST: Test de Fagerström-versión adaptada para consumidores de tabaco sin humo.

FVC: Capacidad vital forzada.

g: Aceleración de la gravedad ($g = 9,81$ metros/segundo²). Unidad utilizada para expresar la fuerza centrífuga relativa (FCR).

GABA: Ácido gamma-aminobutírico.

GBA: Glucemia basal alterada / Alteración de la glucemia en ayunas (AGA).

GN-SBQ: Glover-Nilsson Smoking Behavioral Questionnaire (Test de Glover-Nilsson).

GPA: Glucosa plasmática en ayunas.

H₀: Hipótesis nula.

H₁: Hipótesis alternativa.

HAP: Hidrocarburo/s aromático/s policíclico/s.

HAT: Humo ambiental del tabaco (*Environmental Tobacco Smoke*, ETS, en inglés).

Hb: Hemoglobina.

HCT: Hipercolesterolemia.

HDL: *High Density Lipoproteins* (Lipoproteínas de alta densidad).

HLP: Hiperlipemia/s.

HONC: *Hooked On Nicotine Checklist*.

HOP: Hidroxipireno (1-HOP).

HPLC: *High-performance liquid chromatography* (Cromatografía de líquidos de alta resolución).

HTA: Hipertensión arterial.

HTG: Hipertrigliceridemia.

HURH: Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid).

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IARC: *International Agency for Research on Cancer* (Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer).

IB: Intervención Breve.

IBERPOC: Estudio Epidemiológico de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en España.

IC: Insuficiencia cardíaca.

IC 95%: Intervalo/s de confianza al 95%.

ICAM-1: *Intercellular Adhesion Molecule-1*.

ICD-10: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision* (Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión, CIE-10).

IDEA UK: *International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity United Kingdom*.

IDF: *International Diabetes Federation* (Federación Internacional de Diabetes).

IECA: Inhibidor/es de la enzima convertidora de la angiotensina.

IJ: Índice de Youden.

IMC: Índice de masa corporal (o índice de Quetelet).

IP: Índice de perfusión.

kg: Kilogramo/s.

kg/m²: Kilogramo/s por metro cuadrado.

LC-APCI-MS/MS: Cromatografía de líquidos-Ionización química a presión atmosférica-Espectrometría de masas.

LDL: *Low Density Lipoproteins* (Lipoproteínas de baja densidad).

lpm: Latido/s por minuto.

LSD: Dietilamida del ácido lisérgico.

m: Metro/s.

m³: Metro/s cúbico/s.

MAP: Médico de Atención Primaria.

MEF: Flujo espiratorio máximo.

MeSH: *Medical Subject Headings*

MESYAS: *Metabolic Syndrome in Active Subjects*.

MetHb: Metahemoglobina.

mg: Miligramo/s.

mg/dL: Miligramo/s por decilitro.

µg: Microgramo/s.

mmHg: Milímetro/s de mercurio.

MNWS: *Minnesota Nicotine Withdrawal Scale* (Escala de Abstinencia Nicotínica de Minnesota).

MS: Muerte súbita.

MTT: Modelo Transteórico (de Prochaska y DiClemente).

n°, N°: Número.

n, N: Tamaño muestral.

NAB: N⁷-nitrosoanabasina.

NAT: N⁷-nitrosoanatabina.

NCEP-ATP-III: *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel-III*.

NCT: Normocolesterolemia.

NDMA: N-nitrosodimetilamina.

NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*.

ng: Nanogramo/s.

ng/mL: Nanogramo/s por mililitro.

ng/mg Cr: Nanogramo/s por miligramo de creatinina.

NNAL: 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol.

NNK: 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona.

NNN: N⁷-nitrosornicotina.

NS: No existen diferencias estadísticamente significativas / No significativo.

OA: Obesidad abdominal.

OMS: Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization*, WHO, en inglés).

ORD: Odds ratio diagnóstica (*Diagnostic odds ratio*, DOR, en inglés).

p: Nivel de significación.

PAPPS: Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud.

PC: Perímetro de cintura.

PCR: 1-Proteína C reactiva.

2-Reacción en cadena de la polimerasa.

PDT: Programa de Deshabituación Tabáquica.

PEF: Pico de flujo espiratorio.

p. ej.: Por ejemplo

ppm: Partes por millón.

- r:** Coeficiente de correlación lineal de Pearson.
- R²a:** Coeficiente de determinación ajustado.
- RCV:** Riesgo cardiovascular.
- Ref.:** Referencia.
- REGICOR:** Registro Gironés del Corazón.
- RHD:** Reducción Hasta Dejarlo.
- Rho, rho:** Coeficiente de correlación de Spearman.
- RI:** Resistencia a la insulina / Insulinorresistencia.
- ROC:** *Receiver Operating Characteristics* (Características Operativas del Receptor, COR).
- RSP:** Partícula/s en suspensión respirable/s.
- RV-:** Razón de verosimilitud negativa (*Likelihood ratio for negative test results*, LR-, en inglés).
- RV+:** Razón de verosimilitud positiva (*Likelihood ratio for positive test results*, LR+, en inglés).
- S:** Sensibilidad.
- SAHS:** Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño.
- SatO₂:** Saturación de oxígeno.
- SCA:** Síndrome Coronario Agudo.
- SCORE:** *Systematic Coronary Risk Evaluation*.
- SCS:** *Smoker Complaint Scale* (Escala de Queja del Fumador) de Schneider.
- SEEDO:** Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad.
- SEMERGEN-SEA:** Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria-Sociedad Española de Arteriosclerosis.
- semFYC:** Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria.
- SET:** *Signal Extraction Technology*.
- SF-36:** *Short Form-36 Health Survey* (Cuestionario de Salud SF-36).
- Sig.:** Significación estadística.
- SM:** Síndrome Metabólico.
- SMQ:** *Smoking Motivation Questionnaires*.
- SR:** *Sustained-release* (De liberación prolongada).
- SRNT:** *Society for Research on Nicotine and Tobacco* (Sociedad para la Investigación sobre Nicotina y Tabaco).

STAI: *State-Trait Anxiety Inventory* (Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo).

STARD: *Standards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies* (Estándares para el Informe de Estudios de Precisión Diagnóstica).

TA: Tensión arterial.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TFN: Tasa de falsos negativos.

TFP: Tasa de falsos positivos.

TG: Triglicéridos.

TLCO: Factor de transferencia de monóxido de carbono (También llamado DLCO).

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

TSN: Terapia Sustitutiva con Nicotina.

TVN: Tasa de verdaderos negativos.

TVP: Tasa de verdaderos positivos.

UET: Unidad/es Especializada/s en Tabaquismo.

VALSIM: Estudio Epidemiológico de la Prevalencia del Síndrome Metabólico en la Población Portuguesa.

VI: Ventrículo izquierdo.

VLDL: *Very Low Density Lipoproteins* (Lipoproteínas de muy baja densidad).

VN: Verdadero/s negativo/s.

VP: Verdadero/s positivo/s.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

Vs.: *Versus* (contra).

WSWS: Wisconsin Smoking Withdrawal Scale (Escala de Abstinencia del Tabaco de Wisconsin).

X: Variable independiente, predictora o explicativa (en la regresión).

Y: Variable dependiente o respuesta (en la regresión).

ZACARIS: *Zaragoza Cardiovascular Risk Factors Study*.

10. BIBLIOGRAFÍA

-
1. Shafey O, Eriksen M, Ross H, Mackay J. El Atlas del Tabaco. 3ª ed. Atlanta: American Cancer Society, 2009.
 2. Ramos A, Mayayo ML, eds. Manual SEPAR de Procedimientos nº 13: Abordaje del Tabaquismo. Barcelona: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, 2007.
 3. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL et ál. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis. JAMA 1998; 279 (2): 119-24.
 4. Díaz-Maroto JL. Atención primaria y tabaco. Quince años de progreso. Prev Tab 2009; 11 (2): 64-6.
 5. Ochsner M, DeBakey M. Symposium on cancer. Primary pulmonary malignancy. Treatment by total pneumonectomy; analyses of 79 collected cases and presentation of 7 personal cases. Surg Gynecol Obstet 1939; 68: 435-51.
 6. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. A study of six hundred and eighty-four proved cases. JAMA 1950; 143 (4): 329-36.
 7. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. Br Med J 1954; 1 (4877): 1451-5.
 8. Orden de 3 de Mayo de 1935 por el que se aprueba el Reglamento de Espectáculos Públicos (GACETA del 5 de Mayo de 1935, corregida por otra GACETA de 8 de Mayo). Disponible en: http://www.interior.ejgv.euskadi.net/r42-6521/es/contenidos/informacion/normativadeespectaculos/es_9850/normativaespectaculos.html [Último acceso el 23 de Abril de 2012].

-
9. History of Tobacco. En: Haustein KO, Groneberg D. Tobacco or Health? Physiological and Social Damages Caused by Tobacco Smoking. 2ª ed. Berlín: Springer, 2010: 1-16.
 10. López J, Pérez L. El tabaco. Cultivo y producción. En: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO, eds. Tratado de Tabaquismo. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2007: 45-58.
 11. Jayalekshmi PA, Gangadharan P, Akiba S, Koriyama C, Nair RR. Oral cavity cancer risk in relation to tobacco chewing and bidi smoking among men in Karunagappally, Kerala, India: Karunagappally cohort study. *Cancer Sci* 2011; 102 (2): 460-7.
 12. Jayalekshmi PA, Gangadharan P, Akiba S, Nair RRR, Tsuji M, Rajan B. Tobacco chewing and female oral cavity cancer risk in Karunagappally cohort, India. *Br J Cancer* 2009; 100 (5): 848-52.
 13. International Agency for Research on Cancer. Smokeless Tobacco and Some Tobacco-specific N-Nitrosamines (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 89). Lyon: World Health Organization, 2007.
 14. International Agency for Research on Cancer. Betel-quid and Areca-nut Chewing and Some Areca-nut-derived Nitrosamines (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 85). Lyon: World Health Organization, 2004.

-
15. International Agency for Research on Cancer. Tobacco Habits other than Smoking; Betel-Quid and Areca-Nut Chewing; and some Related Nitrosamines. Summary of Data Reported and Evaluation (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 37: World Health Organization, 1985). Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol37/volume37.pdf> [Último acceso el 23 de Abril de 2012].
 16. Martínez-Sahuquillo A, Gallardo I, Cobos MJ, Caballero J, Bullón P. La leucoplasia oral. Su implicación como lesión precancerosa. *Av Odontoestomatol* 2008; 24 (1): 33-44.
 17. Kresty LA, Carmella SG, Borukhova A et ál. Metabolites of a tobacco-specific nitrosamine, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), in the urine of smokeless tobacco users: relationship between urinary biomarkers and oral leukoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 521-5.
 18. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Using Smokeless Tobacco: A Report of the Advisory Committee to the Surgeon General (Publication No. 86-2874). Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1986.
 19. Hergens MP, Lambe M, Pershagen G, Terent A, Ye W. Smokeless tobacco and the risk of stroke. *Epidemiology* 2008; 19 (6): 794-9.
 20. Johansson SE, Sundquist K, Qvist J, Sundquist J. Smokeless tobacco and coronary heart disease: a 12-year follow-up study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12 (4): 387-92.
 21. Cordero PJ. Composición del humo del tabaco. En: Carrión F, ed. *TABAQUISMO/TABAQUISME. Una perspectiva desde la Comunidad Valenciana*. 2ª ed. Valencia: Conselleria de Sanitat, 2006: 35-44.

-
22. Wakeham H. Recent trends in tobacco and tobacco smoke research. En: Schmeltz I, ed. *The Chemistry of Tobacco and Tobacco Smoke*. New York-London: Plenum Press, 1972: 1-20.
 23. Rodgman A, Perfetti TA. *The chemical components of tobacco and tobacco smoke*. Boca Raton (FL): CRC Press, Taylor & Francis Group, 2009.
 24. Pascual JF. Composición físico-química de la planta y del humo del tabaco. En: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO, eds. *Tratado de Tabaquismo*. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2007: 73-98.
 25. International Agency for Research on Cancer. *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 83)*. Lyon: World Health Organization, 2004.
 26. International Agency for Research on Cancer. *Tobacco Smoking. Summary of Data Reported and Evaluation (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 38: World Health Organization, 1986)*. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol38/volume38.pdf> [Último acceso el 23 de Abril de 2012].
 27. López V, García JC. Tabaco y enfermedad cardiovascular. *Adicciones* 2004; 16 (Supl 2): 101-13.
 28. Bello S, Michalland S, Soto M, Contreras C, Salinas J. Efectos de la exposición al humo de tabaco ambiental en no fumadores. *Rev Chil Enf Respir* 2005; 21: 179-92.
 29. Camí J, Ayesta FJ. Farmacodependencias. En: Flórez J, ed. *Farmacología humana*. 3ª ed. Barcelona: Masson, 2002: 565-91.

-
30. Silbergeld EK, ed. Toxicología. En: Stellman JM, ed. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. 3ª ed. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 1998: 33.1-83.
 31. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences Of Smoking: Nicotine Addiction: a report of the Surgeon General. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office on Smoking and Health, 1988.
 32. McBride JS, Altman DG, Klein M, White W. Green tobacco sickness. *Tob Control* 1998; 7 (3): 294-8.
 33. Guan J, Mao C, Xu F et ál. Low doses of nicotine-induced fetal cardiovascular responses, hypoxia, and brain cellular activation in ovine fetuses. *Neurotoxicology* 2009; 30 (2): 290-7.
 34. Luck W, Nau H. Nicotine and cotinine concentrations in serum and milk of nursing smokers. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 9-15.
 35. Rosenberg J, Benowitz NL, Jacob P, Wilson KM. Disposition kinetics and effects of intravenous nicotine. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28 (4): 517-22.
 36. Fernández-Espejo E. Bases neurobiológicas de la drogadicción. *Rev Neurol* 2002; 34 (7): 659-64.
 37. Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2 (10): 695-703.
 38. Jiménez L, Bascarán MT, García-Portilla MP, Sáiz PA, Bousoño M, Bobes J. La nicotina como droga. *Adicciones* 2004; 16 (Supl 2): 143-53.

-
39. Gómez G, Barrueco M, Maderuelo A, Aparicio I, Torrecilla M. Factores predictores de la conducta fumadora en alumnos de enseñanza secundaria. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68 (5): 454-61.
 40. Jané M. Mujeres y tabaco: Aspectos principales específicos de género. *Adicciones* 2004; 16 (Supl 2): 115-30.
 41. Sánchez L. Tabaquismo en la infancia. *Arch Bronconeumol* 2004; 40 (1): 1-4.
 42. Pérez-Trullén A, Bartolomé CB, Banegas JR. Nuevas perspectivas en el diagnóstico y la evolución del consumo de tabaco: marcadores de susceptibilidad y lesión. *Med Clin (Barc)* 2006; 126 (16): 628-31.
 43. Becoña E. Guía clínica para ayudar a los fumadores a dejar de fumar. Palma de Mallorca: Socidrogalcohol, 2004.
 44. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (Version: 2010). Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en> [Último acceso el 23 de Abril de 2012].
 45. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision: DSM-IV-TR™. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2000.
 46. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision: Coding Updates Since 2000. Disponible en: <http://www.psychiatry.org/practice/dsm/dsm-iv-tr-coding-updates-since-2000> [Último acceso el 23 de Abril de 2012].

-
47. Lorza JJ. Diagnóstico de la dependencia a la nicotina. En: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO, eds. Tratado de Tabaquismo. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2007: 287-306.
48. DiFranza JR, Savageau JA, Fletcher K et ál. Symptoms of tobacco dependence after brief intermittent use. The Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youth-2 Study. Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161 (7): 704-10.
49. DiFranza JR, Rigotti NA, McNeill AD. Initial symptoms of nicotine dependence in adolescents. Tob Control 2000; 9: 313-9.
50. DiFranza JR, Savageau JA, Fletcher K et ál. Measuring the loss of autonomy over nicotine use in adolescents. The DANDY (Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youths) Study. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 397-403.
51. Circuitos cerebrales de recompensa. Imagen extraída del blog “Neuronia” (con modificaciones). Disponible en: <http://mineuronia.blogspot.com.es/2012/03/neurobiologia-de-la-adiccion.html> [Último acceso el 23 de Abril de 2012].
52. Laviolette SR, van der Kooy D. The neurobiology of nicotine addiction: bridging the gap from molecules to behaviour. Nat Rev Neurosci 2004; 5: 55-65.
53. De Granda JI, Solano S, Jareño J, Pérez A, Barrueco M, Jiménez CA. De la neurobiología de la adicción a la nicotina al tratamiento del tabaquismo. Progresos terapéuticos. Prev Tab 2006; 8 (3): 116-28.
54. Corominas M, Roncero C, Bruguera E, Casas M. Sistema dopaminérgico y adicciones. Rev Neurol 2007; 44 (1): 23-31.
55. Gil-Verona JA, Pastor JF, de Paz F et ál. Neurobiología de la adicción a las drogas de abuso. Rev Neurol 2003; 36 (4): 361-5.

-
56. Jain R, Mukherjee K. Biological basis of nicotine addiction. *Indian J Pharmacol* 2003; 35: 281-9.
57. De Granda JI. El tabaquismo como enfermedad adictiva crónica. En: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO, eds. *Tratado de Tabaquismo*. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2007: 99-119.
58. Maldonado R, Rodríguez de Fonseca F. Cannabinoid addiction: behavioral models and neural correlates. *J Neurosci* 2002; 22 (9): 3326-31.
59. Alonso B, Ortiz H, Saltó E, Toledo J. Epidemiología del tabaquismo: efectos sobre la salud, prevalencia de consumo y actitudes. Estrategias de prevención y control. *Prev Tab* 2006; 8 (Supl 1): 2-10.
60. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España 2006. Disponible en: <http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm> [Último acceso el 23 de Abril de 2012].
61. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España 2003, 2001, 1997, 1995, 1993 y 1987. Disponible en: <http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/aniosAnteriores.htm> [Último acceso el 23 de Abril de 2012].
62. Díez-Gañán L, Banegas JR. Epidemiología del tabaquismo. Morbi-mortalidad. En: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO, eds. *Tratado de Tabaquismo*. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2007: 11-29.
63. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias 2008. Disponible en: <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/estudios/home.htm> [Último acceso el 23 de Abril de 2012].

-
64. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004.
 65. Saldías F, Méndez JI, Ramírez D, Díaz O. El riesgo de infecciones respiratorias en el fumador activo y pasivo. *Rev Chil Enf Respir* 2007; 23: 179-87.
 66. Barberà JA, Peces-Barba G, Agustí AGN et ál. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 297-316.
 67. Bellido J. Asma y tabaco: una unión inconveniente. *Arch Bronconeumol* 2007; 43 (6): 340-5.
 68. Harrison B, Stephenson P, Mohan G, Nasser S. An ongoing Confidential Enquiry into asthma deaths in the Eastern Region of the UK, 2001-2003. *Prim Care Respir J* 2005; 14 (6): 303-13.
 69. Bense L, Eklund G, Wiman LG. Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax. *Chest* 1987; 92 (6): 1009-12.
 70. Lowry R, Buick B, Riley M. Idiopathic pulmonary haemosiderosis and smoking. *Ulster Med J* 1993; 62 (1): 116-8.
 71. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001; 17: 122-32.

-
72. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R et ál. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 2003; 39 (12): 580-600.
73. Balaguer C, Palou A, Alonso-Fernández A. Tabaco y trastornos del sueño. *Arch Bronconeumol* 2009; 45 (9): 449-58.
74. Juretschke MA, Rodríguez JL, eds. Monografías NEUMOMADRID Volumen XIII: Enfermedades ocupacionales. Madrid: Ergon, 2008.
75. Martínez C, Rego G. Enfermedades respiratorias de origen ocupacional. *Arch Bronconeumol* 2000; 36 (11): 631-44.
76. Paterno CA. Factores de riesgo coronario en la adolescencia. Estudio FRICELA. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56 (5): 452-8.
77. McGill HC, McMahan CA, Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17 (1): 95-106.
78. Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R et ál. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (12): 1250-6.
79. Serrano M, Madoz E, Ezpeleta I et ál. Abandono del tabaco y riesgo de nuevo infarto en pacientes coronarios: estudio de casos y controles anidado. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56 (5): 445-51.
80. Andrés E, León M, Cordero A et ál. Factores de riesgo cardiovascular y estilo de vida asociados a la aparición prematura de infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (6): 527-9.

-
81. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298 (6676): 789-94.
82. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003; 34 (8): 2060-5.
83. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001; 358 (9289): 1257-64.
84. Willigendael EM, Teijink JAW, Bartelink ML et ál. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1158-65
85. Lekuona I, Salcedo A, Morillas M, Umaran J. Tabaco y enfermedad arterial no coronaria. Intervenciones para el abandono del hábito tabáquico. *Rev Esp Cardiol* 2009; 9 (Supl): 39D-48D.
86. Goldenberg I, Jonas M, Tenenbaum A et ál. Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2301-5.
87. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334-51.
88. Kannel WB, Doyle JT, McNamara PM, Quickenton P, Gordon T. Precursors of sudden coronary death. Factors related to the incidence of sudden death. *Circulation* 1975; 51: 606-13.
89. Álvarez-Saúco M, Moltó-Jordà JM, Morera-Guitart J, Frutos-Alegría MT, Matías-Guú J. Actualización en el diagnóstico de la demencia vascular. *Rev Neurol* 2005; 41 (8): 484-92.

-
90. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP Jr, Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med* 2011; 171 (4): 333-9.
91. Lichodziejewska B, Kurnicka K, Grudzka K, Małysz J, Ciurzyński M, Liszewska-Pfeifer D. Chronic and acute effects of smoking on left and right ventricular relaxation in young healthy smokers. *Chest* 2007; 131: 1142-8.
92. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (6): 1677-82.
93. Vineis P, Alavanja M, Buffler P et ál. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (2): 99-106.
94. Ruiz JJ. Consumo de tabaco y patología tumoral. En: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO, eds. *Tratado de Tabaquismo*. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2007: 149-54.
95. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000; 321 (7257): 323-9.
96. Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA* 2005; 294 (12): 1505-10.
97. Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Järnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut* 1988; 29 (3): 352-7.
98. Díez-Gañán L, Banegas JR. Morbilidad y mortalidad derivadas del consumo de tabaco. Especial referencia a España. *Prev Tab* 2005; 7 (1): 17-30.

-
99. Banegas JR, Díez-Gañán L, Bañuelos-Marco B et ál. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España en 2006. *Med Clin (Barc)* 2011; 136 (3): 97-102.
 100. Banegas JR, Díez L, González J, Villar F, Rodríguez-Artalejo F. La mortalidad atribuible al tabaquismo comienza a descender en España. *Med Clin (Barc)* 2005; 124 (20): 769-71.
 101. Hernández-García I, Sáenz-González MC, González-Celador R. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España en el año 2006. *An Sist Sanit Navar* 2010; 33 (1): 23-33.
 102. Carrión F, Pellicer C. El tabaquismo pasivo en la infancia. Nuevas evidencias. *Prev Tab* 2002; 4 (1): 20-5.
 103. Carrión F, Hernández JR. El tabaquismo pasivo en adultos. *Arch Bronconeumol* 2002; 38 (3): 137-46.
 104. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General, 2006.
 105. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282 (6259): 183-5.
 106. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease – a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999; 340 (12): 920-6.

-
107. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control* 1999; 8: 156-60.
 108. Samet JM. Los riesgos del tabaquismo activo y pasivo. *Salud Publica Mex* 2002; 44 (Supl 1): S144-60.
 109. Boffetta P, Trédaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoking: a meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (1): 73-82.
 110. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Benefits of Smoking Cessation: a report of the Surgeon General*. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1990.
 111. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol* 1983; 51 (3): 390-5.
 112. Rosen TJ, Shipley RH. A stage analysis of self-initiated smoking reductions. *Addict Behav* 1983; 8 (3): 263-72.
 113. Brownell KD, Marlatt GA, Lichtenstein E, Wilson GT. Understanding and preventing relapse. *Am Psychol* 1986; 41 (7): 765-82.
 114. Becoña E, Cortés M, eds. *Guía Clínica de Intervención Psicológica en Adicciones*. Barcelona: Socidrogalcohol, 2008.
 115. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am Psychol* 1992; 47 (9): 1102-14.

-
116. Prochaska JO, Velicer WF, Rossi JS et ál. Stages of change and decisional balance for 12 problem behaviors. *Health Psychol* 1994; 13 (1): 39-46.
117. Flórez-Alarcón L. Evaluación de los procesos de cambio propuestos por el modelo transteórico, en estudiantes de secundaria y universitarios consumidores de alcohol. *Act Colom Psicol* 2005; 13: 47-78.
118. Prochaska JO, Velicer JF. The transtheoretical model of health behavior change. *Am J Health Promot* 1997; 12 (1): 38-48.
119. Segan CJ, Borland R, Greenwood KM. What is the right thing at the right time? Interactions between stages and processes of change among smokers who make a quit attempt. *Health Psychol* 2004; 23 (1): 86-93.
120. Rosen CS. Is the sequencing of change processes by stage consistent across health problems? A meta-analysis. *Health Psychol* 2000; 19 (6): 593-604.
121. Jiménez-Ruiz CA, de Granda JI, Solano S, Carrión F, Romero P, Barrueco M. Recomendaciones para el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 2003; 39 (11): 514-23.
122. Córdoba-García R, Nerín I. Niveles de intervención clínica en tabaquismo. ¿Son necesarias las consultas específicas en atención primaria?. *Med Clin (Barc)* 2002; 119 (14): 541-9.
123. Mataix J, Blasco J. Guía de intervención intensiva en tabaquismo. Valencia: Consorci Hospital General Universitari, Departament 9 de Salut, 2008. Disponible en: <http://chguv.san.gva.es/Inicio/ServiciosSalud/Paginas/AtencionTabaquismo.aspx> [Último acceso el 24 de Abril de 2012].

-
124. Pérez A, Herrero I, Clemente ML, Escosa L. Abordaje de la prevención y el tratamiento del tabaquismo: ¿a quién, cuándo y cómo realizar la deshabituación tabáquica?. Arch Bronconeumol 2004; 40 (Supl 3): 63-73.
125. Anderson JE, Jorenby DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. Chest 2002; 121 (3): 932-41.
126. Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO, Amor N, Mayayo M, Cicero A. Tratamiento farmacológico: eficacia y seguridad de la terapia sustitutiva con nicotina. En: Barrueco M, Hernández MA, Torrecilla M, eds. Manual de Prevención y Tratamiento del Tabaquismo. 4ª ed. Badalona: Euromedice Ediciones Médicas, 2009: 179-205.
127. Grupo de Trabajo de Tabaquismo de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica (NEUMOMADRID), Grupo de Trabajo de Tabaquismo de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Área de Tabaquismo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Nuevas formas de uso de la terapia sustitutiva con nicotina. Análisis de su eficacia y seguridad en el tratamiento del tabaquismo. Prev Tab 2008; 10 (3): 102-14.
128. Stead LF, Lancaster T. Programas de terapia conductual grupal para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.) [Último acceso el 24 de Abril de 2012].
129. Jiménez CA, Solano S, eds. Monografías NEUMOMADRID Volumen VII: Tabaquismo. Madrid: Ergon, 2004.

-
130. Barrueco M, Carreras JM. Aplicación clínica del tratamiento multicomponente del tabaquismo. En: Barrueco M, Hernández MA, Torrecilla M, eds. Manual de Prevención y Tratamiento del Tabaquismo. 4ª ed. Badalona: Euromedice Ediciones Médicas, 2009: 151-77.
131. Barrueco M, Jiménez C, Palomo L, Torrecilla M, Romero P, Riesco JA. Veracidad de la respuesta de los fumadores sobre su abstinencia en las consultas de deshabitación tabáquica. Arch Bronconeumol 2005; 41 (3): 135-40.
132. Jiménez CA, Ruiz J. La acreditación de las Unidades Especializadas en Tabaquismo. Arch Bronconeumol 2011; 47 (2): 59-60.
133. Jiménez-Ruiz CA, Solano S, Barrueco M et ál. Recomendaciones para la organización y funcionamiento de las unidades especializadas en tabaquismo. Arch Bronconeumol 2001; 37 (9): 382-7.
134. Álvarez FJ, Pérez A. Cinco minutos para el tabaco en la consulta de atención especializada. En: Barrueco M, Hernández MA, Torrecilla M, eds. Manual de Prevención y Tratamiento del Tabaquismo. 4ª ed. Badalona: Euromedice Ediciones Médicas, 2009: 95-115.
135. Jiménez CA, Mayayo M, Cicero A et ál. Resultados asistenciales de una unidad especializada en tabaquismo. Arch Bronconeumol 2009; 45 (11): 540-4.
136. Álvarez FJ, Arenas M, Casas F et ál. Documento de consenso de Neumosur sobre diagnóstico y tratamiento del tabaquismo. Rev Esp Patol Torac 2009; 21 (4 Supl 1): 7-48. Disponible en: http://www.neumosur.net/revista_UltimoN.asp?idrevista=230&datapageid=&intinicio=&archivo=true [Último acceso el 24 de Abril de 2012].

-
137. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Ansiolíticos para dejar de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.) [Último acceso el 24 de Abril de 2012].
138. Nerín I, Córdoba R. Tratamiento farmacológico. Terapia sustitutiva con nicotina. Adicciones 2004; 16 (Supl 2): 265-74.
139. Jiménez CA, Fagerström KO, Ruiz JJ, Cicero A. Terapia sustitutiva con nicotina. En: Barrueco M, Hernández MA, Torrecilla M, eds. Manual de Prevención y Tratamiento del Tabaquismo. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2006: 177-203.
140. Shiffman S, Dresler CM, Hajek P, Gilbert SJA, Targett DA, Strahs KR. Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. Arch Intern Med 2002; 162: 1267-76.
141. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub3.
142. Carreras JM, Quesada M, Maldonado B, Sánchez L. Terapia sustitutiva con nicotina en el tratamiento actual del tabaquismo. Prev Tab 2003; 5 (1): 19-28.
143. García-Algar O, Jané M. Seguridad y efectividad del tratamiento sustitutivo con nicotina durante el embarazo. Arch Bronconeumol 2010; 46 (9): 453-4.
144. Jiménez CA. Tratamiento sustitutivo con nicotina durante el embarazo. Arch Bronconeumol 2006; 42 (8): 404-9.

-
145. McRobbie H, Hajek P. Nicotine replacement therapy in patients with cardiovascular disease: guidelines for health professionals. *Addiction* 2001; 96 (11): 1547-51.
146. Moolchan ET, Robinson ML, Ernst M et ál. Safety and efficacy of the nicotine patch and gum for the treatment of adolescent tobacco addiction. *Pediatrics* 2005; 115 (4): e407-14.
147. Sampablo I, Carreras JM, Lores L, Quesada M, Coll F, Sánchez L. Deshabituación tabáquica y bupropión: la ansiedad y la depresión como índices de eficacia terapéutica. *Arch Bronconeumol* 2002; 38 (8): 351-5.
148. Cortijo C, Fuentes-Pila JM. Toxicidad derivada del consumo de tabaco. *Trastor Adict* 2004; 6 (2): 89-94.
149. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED et ál. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337 (17): 1195-202.
150. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 1991; 324 (11): 739-45.
151. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA et ál. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340 (9): 685-91.
152. Jiménez CA. Vareniclina. Un año después. *Prev Tab* 2007; 9 (3): 95-97.

-
153. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296 (1): 64-71.
154. Oncken C, Gonzales D, Nides M et ál. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1571-7.
155. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA et ál. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296 (1): 56-63.
156. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR et ál. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax* 2008; 63 (8): 717-24.
157. Ebbert JO, Burke MV, Hays JT, Hurt RD. Combination treatment with varenicline and nicotine replacement therapy. *Nicotine Tob Res* 2009; 11 (5): 572-6.
158. Tonstad S. Tratamiento farmacológico: eficacia y seguridad de vareniclina. En: Barrueco M, Hernández MA, Torrecilla M, eds. *Manual de Prevención y Tratamiento del Tabaquismo*. 4ª ed. Badalona: Euromedice Ediciones Médicas, 2009: 243-65.
159. De Granda JI, Roig F. Dejar de fumar: ¿de forma abrupta o reduciendo paulatinamente? That is the question. *Prev Tab* 2009; 11 (3): 84-6.
160. Amor N, Jiménez CA, Mayayo M, Cicero A, Cristobal M. Tratamiento del tabaquismo: abandono brusco versus reducción progresiva. *Prev Tab* 2009; 11 (3): 89-95.

-
161. Bartolomé C, Pérez A, Clemente L. Tratamiento farmacológico del tabaquismo: terapia sustitutiva con nicotina. En: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO, eds. Tratado de Tabaquismo. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2007: 355-67.
162. Pérez A, Bartolomé CB, Barrueco M, Herrero I, Jiménez CA. Nuevas perspectivas en el diagnóstico y evolución del consumo de tabaco: marcadores de exposición. *Prev Tab* 2006; 8 (4): 164-73.
163. Gil F. El papel de los biomarcadores en Toxicología Humana. *Rev Toxicol* 2000; 17 (1): 19-26.
164. Gil F, Pla A. Biomarkers as biological indicators of xenobiotic exposure. *J Appl Toxicol* 2001; 21: 245-55.
165. Silbergeld EK, Davis DL. Role of biomarkers in identifying and understanding environmentally induced disease. *Clin Chem* 1994; 40 (7): 1363-7.
166. Pérez A, Bartolomé C, Clemente L, Pérez V. Marcadores biológicos y funcionales de susceptibilidad, exposición y lesión por el consumo de tabaco. En: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO, eds. Tratado de Tabaquismo. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2007: 317-39.
167. SRNT Subcommittee on Biochemical Verification. Biochemical verification of tobacco use and cessation. *Nicotine Tob Res* 2002; 4 (2): 149-59.
168. Vine MF, Hulka BS, Margolin BH et ál. Cotinine concentrations in semen, urine, and blood of smokers and nonsmokers. *Am J Public Health* 1993; 83 (9): 1335-8.
169. Vine MF, Tse CK, Hu P, Truong KY. Cigarette smoking and semen quality. *Fertil Steril* 1996; 65 (4): 835-42.

-
170. Smith RF, Mather HM, Ellard GA. Assessment of simple colorimetric procedures to determine smoking status of diabetic subjects. *Clin Chem* 1998; 44 (2): 275-80.
171. Haufroid V, Lison D. Urinary cotinine as a tobacco-smoke exposure index: a minireview. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 162-8.
172. Pérez-Stable EJ, Herrera B, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Nicotine metabolism and intake in black and white smokers. *JAMA* 1998; 280 (2): 152-6.
173. Vera G, Climent B. La epidemia global del tabaquismo. En: Bataller R, ed. *Toxicología clínica*. Valencia: Universitat de València, 2004: 69-85.
174. Luepker RV, Pechacek TF, Murray DM, Johnson CA, Hund F, Jacobs DR. Saliva thiocyanate: a chemical indicator of cigarette smoking in adolescents. *Am J Public Health* 1981; 71 (12): 1320-4.
175. Galanti LM. Specificity of salivary thiocyanate as marker of cigarette smoking is not affected by alimentary sources. *Clin Chem* 1997; 43 (1): 184-5.
176. Jacob P 3rd, Yu L, Shulgin AT, Benowitz NL. Minor tobacco alkaloids as biomarkers for tobacco use: comparison of users of cigarettes, smokeless tobacco, cigars, and pipes. *Am J Public Health* 1999; 89 (5): 731-6.
177. Jacob P 3rd, Hatsukami D, Severson H, Hall S, Yu L, Benowitz NL. Anabasine and anatabine as biomarkers for tobacco use during nicotine replacement therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11 (12): 1668-73.
178. Siminszky B, Gavilano L, Bowen SW, Dewey RE. Conversion of nicotine to nornicotine in *Nicotiana tabacum* is mediated by CYP82E4, a cytochrome P450 monooxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102 (41): 14919-24.

-
179. Gray TR, Shakleya DM, Huestis MA. Quantification of nicotine, cotinine, trans-3'-hydroxycotinine, norcotinine and norcotinine in human meconium by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2008; 863 (1): 107-14.
180. Mercado-Calderón F. Evaluación del 1-hidroxipireno como bioindicador de la exposición industrial a los hidrocarburos aromáticos policíclicos. *Salud Publica Mex* 1993; 35 (6): 607-13.
181. Florek E, Piekoszewski W, Bręborowicz GH, Kornacka MK, Lechowicz W, Kulza M. Biomarkers of carcinogenic compounds of tobacco smoke constituents in the urine of delivering women. *Arch Perinat Med* 2007; 13 (3): 55-60.
182. Hatsukami DK, Hecht SS, Hennrikus DJ, Joseph AM, Pentel PR. Biomarkers of tobacco exposure or harm: application to clinical and epidemiological studies. 25-26 October 2001, Minneapolis, Minnesota. *Nicotine Tob Res* 2003; 5 (3): 387-96.
183. Severson RF, Ellington JJ, Schlotzhauer PF, Arrendale RF, Schepartz AI. Gas chromatographic method for the determination of free and total solanesol in tobacco. *J Chromatogr A* 1977; 139 (2): 269-82.
184. Hecht SS, Carmella SG, Murphy SE et ál. Similar exposure to a tobacco-specific carcinogen in smokeless tobacco users and cigarette smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 (8): 1567-72.
185. Urban M, Kavvadias D, Riedel K, Scherer G, Tricker AR. Urinary mercapturic acids and a hemoglobin adduct for the dosimetry of acrylamide exposure in smokers and nonsmokers. *Inhal Toxicol* 2006; 18 (10): 831-9.
186. Bryant MS, Skipper PL, Tannenbaum SR, Maclure M. Hemoglobin adducts of 4-aminobiphenyl in smokers and nonsmokers. *Cancer Res* 1987; 47 (2): 602-8.

-
187. Seyler TH, Reyes LR, Bernert JT. Analysis of 4-aminobiphenyl hemoglobin adducts in smokers and nonsmokers by pseudo capillary on-column gas chromatography-tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2010; 34 (6): 304-11.
188. Echagüe G, Díaz V, Pistilli N et ál. Niveles de hemoglobina en varones fumadores. *Mem Inst Invest Cienc Salud* 2005; 3 (1): 19-22.
189. Cervantes F, Castro-Malaspina H. Síndromes mieloproliferativos crónicos. En: Farreras P, Rozman C, eds. *Medicina Interna*. 15ª ed. Madrid: Elsevier, 2004: 1706-17.
190. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989; 298 (6676): 784-8.
191. Murciano J, Martínez-Lahuerta JJ, Albert E. El fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular. Estado actual de la investigación. *Semergen* 1998; 24 (4): 290-8.
192. Villar F, de Miguel J, Álvarez-Sala JL. EPOC y acontecimientos cardiovasculares. *Arch Bronconeumol* 2008; 44 (3): 152-9.
193. Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica con base en el artículo: *Burke A, Fitzgerald GA. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46 (1): 79-90. Disponible en: <http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/cardioweb454.htm> [Último acceso el 24 de Abril de 2012].
194. Roland M, Rudd RM. Somatic mutations in the development of lung cancer. *Thorax* 1998; 53: 979-83.

-
195. López MJ, Nebot M, Sallés J et ál. Medición de la exposición al humo ambiental de tabaco en centros de enseñanza, centros sanitarios, medios de transporte y lugares de ocio. *Gac Sanit* 2004; 18 (6): 451-7.
196. López MJ, Nebot N. La medición de la nicotina como marcador aéreo del humo ambiental de tabaco. *Gac Sanit* 2003; 17 (Supl 3): 15-22.
197. Jaakkola MS, Jaakkola JJK. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke. *Eur Respir J* 1997; 10: 2384-97.
198. Benowitz NL. Biomarkers of environmental tobacco smoke exposure. *Environ Health Perspect* 1999; 107 (Supl 2): 349-55.
199. Suárez RG, Galván C, Oliva C, Doménech E, Dorta JM, Dorta M. Función pulmonar y exposición al humo del tabaco en adolescentes. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67 (6): 559-66.
200. Rizzi M, Sergi M, Andreoli A, Pecis M, Bruschi C, Fanfulla F. Environmental tobacco smoke may induce early lung damage in healthy male adolescents. *Chest* 2004; 125: 1387-93.
201. Otsuka R, Watanabe H, Hirata K et ál. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA* 2001; 286 (4): 436-41.
202. Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO. ¿Hacemos bien el test de Fagerström?. *Prev Tab* 2003; 5 (3): 161-2.
203. Jiménez CA, Barrueco M, Solano S et ál. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol* 2003; 39 (1): 35-41.

-
204. Clemente ML, Rubio R, Marrón R, Herrero I, Mejía D, Cascán P. Síntomas respiratorios en jóvenes fumadores y su relación con los tests de dependencia nicotínica. *Prev Tab* 2002; 4 (1): 5-13.
205. Ebbert JO, Patten CA, Schroeder DR. The Fagerström Test for Nicotine Dependence-Smokeless Tobacco (FTND-ST). *Addict Behav* 2006; 31 (9): 1716-21.
206. Glover ED, Nilsson F, Westin A, Glover PN, Laflin MT, Persson B. Developmental history of the Glover-Nilsson smoking behavioral questionnaire. *Am J Health Behav* 2005; 29 (5): 443-55.
207. Ramos A, Prieto E. Estudio clínico del fumador. En: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO (eds.). *Tratado de Tabaquismo*. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2007: 275-85.
208. Nerín I, Crucelaegui A, Novella P et ál. Evaluación de la dependencia psicológica mediante el test de Glover-Nilsson en el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 (9): 493-8.
209. Russell MAH, Peto J, Patel UA. The classification of smoking by factorial structure of motives. *J R Statist Soc A* 1974; 137 (3): 313-46.
210. West RJ, Russell MAH. Pre-abstinence smoke intake and smoking motivation as predictors of severity of cigarette withdrawal symptoms. *Psychopharmacology (Berl)* 1985; 87 (3): 334-6.
211. Becoña E, Lorenzo MC. Evaluación de la conducta de fumar. *Adicciones* 2004; 16 (Supl 2): 201-26.

-
212. Real Academia Española. Diccionario Escolar de la Real Academia Española. 2ª ed. Madrid: Espasa Calpe, 1997.
213. Córdoba R, Martín C, Casas R, Barberá C, Botaya M, Hernández A, Jané C. Valor de los cuestionarios breves en la predicción del abandono del tabaco en atención primaria. *Aten Primaria* 2000; 25 (1): 32-6.
214. Marqueta A, Beamonte A, Jiménez-Muro A, Gargallo P, Nerín I. ¿Son útiles los cuestionarios utilizados actualmente en el tratamiento del tabaquismo?. *Prev Tab* 2008; 10 (2): 56-62.
215. Biener L, Abrams DB. The Contemplation Ladder: validation of a measure of readiness to consider smoking cessation. *Health Psychol* 1991; 10 (5): 360-5.
216. Slavet JD, Stein LAR, Colby SM et ál. The Marijuana Ladder: measuring motivation to change marijuana use in incarcerated adolescents. *Drug Alcohol Depend* 2006; 83 (1): 42-8.
217. García M, Rohlfs I, Vila J et ál. Comparison between telephone and self-administration of Short Form Health Survey Questionnaire (SF-36). *Gac Sanit* 2005; 19 (6): 433-9.
218. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L et ál. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit* 2005; 19 (2): 135-50.
219. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104 (20): 771-6.
220. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc)* 2008; 130 (19): 726-35.

-
221. Grau A, Font-Mayolas S, Gras ME, Suñer R, Noguera J. Calidad de vida relacionada con la salud y consumo de tabaco. *Interv Psicosoc* 2007; 16 (1): 79-92.
222. Martinez JAB, Mota GA, Vianna ESO, Filho JT, Silva GA, Rodrigues AL Jr. Impaired quality of life of healthy young smokers. *Chest* 2004; 125 (2): 425-8.
223. Marqueta A, Jiménez-Muro A, Beamonte A, Gargallo P, Nerín I. Evolución de la ansiedad en el proceso de dejar de fumar en fumadores que acuden a una Unidad de Tabaquismo. *Adicciones* 2010; 22 (4): 317-24.
224. The University of Vermont. Minnesota Nicotine Withdrawal Scale - Revised (2008). Disponible en: <http://www.uvm.edu/~hbpl/?Page=minnesota/default.html> [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
225. Welsch SK, Smith SS, Wetter DW, Jorenby DE, Fiore MC, Baker TB. Development and validation of the Wisconsin Smoking Withdrawal Scale. *Exp Clin Psychopharmacol* 1999; 7 (4): 354-61.
226. Schneider NG, Jarvik ME. Time course of smoking withdrawal symptoms as a function of nicotine replacement. *Psychopharmacology (Berl)* 1984; 82 (1-2): 143-4.
227. Etter JF. A self-administered questionnaire to measure cigarette withdrawal symptoms: the Cigarette Withdrawal Scale. *Nicotine Tob Res* 2005; 7 (1): 47-57.
228. Hernández JL, Cuñado A, González-Macías J. Conocimiento del índice total de paquetes/año como medida del hábito de fumar por parte de los clínicos de un servicio de medicina interna. *Med Clin (Barc)* 2003; 121 (9): 359.
229. Fumadó L, Delás J. Paquetes/año, un índice al que habría que cambiarle el nombre. *Med Clin (Barc)* 2004; 122 (9): 355-6.

-
230. Aragonès E. Paquetes por años. *Med Clin (Barc)* 2004; 122 (9): 356.
231. Torrecilla M, Plaza MD, Tabera MC. Cinco minutos para el tabaco en la consulta de atención primaria. En: Barrueco M, Hernández MA, Torrecilla M, eds. *Manual de Prevención y Tratamiento del Tabaquismo*. 4ª ed. Badalona: Euromedice Ediciones Médicas, 2009: 79-93.
232. Abengózar R. Valoración del fumador. En: Toquero F, Zarco J, eds. *Guía de Buena Práctica Clínica en Abordaje del tabaquismo*. Madrid: International Marketing & Communication, 2006: 23-47.
233. Toma de la Presión Arterial e instrumentos de medida (Fecha de la última revisión: 15/09/2011). Sección de Técnicas en atención primaria de Fisterra. Disponible en: <http://www.fisterra.com/ayuda-en-consulta/tecnicas-atencion-primaria/toma-presion-arterial-e-instrumentos-medida/> [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
234. Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la European Society of Hypertension (ESH) y la European Society of Cardiology (ESC). *Guía de 2007 para el manejo de la hipertensión arterial*. *J Hypertens* 2007; 25 (6): 1105-87.
235. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 2010; 33 (Supl 1): S62-9.
236. Álvarez A. Definición, clasificación, detección y diagnóstico de las hiperlipemias. En: Pérez FE, ed. *Documento de Consenso SEMERGEN-SEA: Abordaje común del paciente dislipémico*. Barcelona: Edicomplet, 2010: 9-13.
237. Dislipemias (Fecha de la última revisión: 22/02/2010). Sección de Guías clínicas de Fisterra. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/dislipemias/> [Último acceso el 25 de Abril de 2012].

-
238. Rodríguez LA. Definición, clasificación, despistaje y diagnóstico de las dislipemias. En: Pérez FE, Ramírez D, de Santiago AM, eds. Documentos Clínicos SEMERGEN (Área Cardiovascular): Dislipemias. Barcelona: Edicomplet, 2009: 15-20.
239. Protocolos recomendados para la medición y el cálculo de los índices (Anexo 2). En: Organización Mundial de la Salud. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría: Informe de un Comité de Expertos de la OMS (OMS, Serie de Informes Técnicos: 854). Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1995: 496-512.
240. World Health Organization. Global Database on Body Mass Index: BMI classification (2006). Disponible en: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
241. Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M et ál. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica (versión íntegra). Rev Esp Obes 2007; 7-48. Disponible en: <http://www.seedo.es/Actividades/Documentosdeconsenso/tabid/86/Default.aspx> [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
242. Valenzuela A. Tejido adiposo: algo más que grasa corporal. Rev Esp Obes 2004; 2 (6): 327-50.
243. Martínez-Hervás S, Romero P, Ferri J et ál. Perímetro de cintura y factores de riesgo cardiovascular. Rev Esp Obes 2008; 6 (2): 97-104.
244. Síndrome metabólico (Fecha de la última revisión: 14/01/2008). Sección de Guías clínicas de Fisterra. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/sindrome-metabolico/> [Último acceso el 25 de Abril de 2012].

-
245. Valoración del riesgo cardiovascular. En: Guzmán MA, Lleras S, eds. Guía clínica basada en la evidencia: Valoración y tratamiento del riesgo cardiovascular. Valladolid: Junta de Castilla y León, Gerencia Regional de Salud, 2008: 51-93.
246. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106 (25): 3143-421.
247. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23 (5): 469-80.
248. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et ál. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112 (17): 2735-52.
249. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM et ál. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120 (16): 1640-5.
250. Giménez M, Conget I. Prevención de la diabetes mellitus tipo 2 basada en la intervención farmacológica. *Av Diabetol* 2009; 25: 117-23.

-
251. Llisterri JL, Sánchez T. Tratamiento farmacológico. En: Barrios V, Llisterri JL, Sánchez T, eds. Documentos Clínicos SEMERGEN (Área Cardiovascular): Hipertensión arterial. Barcelona: Edicomplet, 2008: 33-8.
252. Villa LF, ed. MEDIMECUM: guía de terapia farmacológica. 16ª ed. Madrid: Adis International, 2011.
253. Badimón L, Gil B, Cía P. Aterosclerosis coronaria. En: Ferreras P, Rozman C, eds. Medicina Interna. 15ª ed. Madrid: Elsevier, 2004: 538-45.
254. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007; 298 (7): 786-98.
255. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R et ál. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56 (3): 253-61.
256. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et ál. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24 (11): 987-1003.
257. Elosua R, Morales A. Determinación del riesgo cardiovascular total. Caracterización, modelización y objetivos de la prevención según el contexto sociogeográfico. *Rev Esp Cardiol* 2011; 11 (E): 2-12.
258. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (5): 476-85.

-
259. Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C et ál.; Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular. Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Adaptación española del CEIPC 2008. Clin Invest Arterioscl 2009; 21 (3): 124-50.
260. Masimo Corporation (2012). Plataforma de cooximetría de pulso Rainbow. Disponible en: <http://www.masimo.es/rainbow/about.htm> [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
261. Masimo Corporation. Pulse CO-Oximeter: Masimo Rad-57 (2010). Disponible en: http://www.masimo.es/pdf/rad-57/LAB5535B_rad-57_brochure_ES.pdf [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
262. Masimo Corporation. Rad-57 Signal Extraction Pulse CO-Oximeter Operator's Manual (2009). Disponible en: http://www.medcontrol.com/omd_lib/rad%2057%20config%20operators%20manual-%20aug2010.pdf [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
263. Pulsioximetría (Fecha de la última revisión: 16/09/2011). Sección de Técnicas en atención primaria de Fisterra. Disponible en: <http://www.fisterra.com/ayuda-en-consulta/tecnicas-atencion-primaria/pulsioximetria/> [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
264. Plana C. Pulso lento. En: Espinàs J, ed. Guía de Actuación en Atención Primaria. 3ª ed. Barcelona: semFYC ediciones, 2006: 196-200.
265. Masimo Corporation. Rad-57 Signal Extraction Pulse CO-Oximeter Operator's Manual (2005). Disponible en: http://www.infinitimedical.dk/upload/Bruksanvisningar/Masimo/UM_EN_Rad57_070126.pdf [Último acceso el 25 de Abril de 2012].

-
266. Rodríguez M. Oximetría. Ed Cont Lab Clín 2005; 8: 20-6. (Programa de Educación continuada de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, SEQC). Disponible en: <http://www.seqc.es/> [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
267. Pulsicooxímetro Rad-57® (Masimo Corporation). Imagen extraída de la página web de Masimo Corporation. Disponible en: <http://www.masimo.es/rad-57/index.htm> [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
268. Asmedic. Manual de usuario: Micro CO. Barcelona: Sibel, 2003 (Revisado en Junio de 2005).
269. Jarvis MJ, Belcher M, Vesey C, Hutchison DCS. Low cost carbon monoxide monitors in smoking assessment. Thorax 1986; 41: 886-7.
270. Stewart RD, Stewart RS, Stamm W, Seelen RP. Rapid estimation of carboxyhemoglobin level in fire fighters. JAMA 1976; 235 (4): 390-2.
271. Cooxímetro para aire espirado Micro CO® (Micro Medical Ltd.). Imagen extraída de la página web de Medisave (UK) Ltd. Disponible en: <http://www.medisave.co.uk/micromedical-micro-co-monitor-p-8419.html> [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
272. Thermo Fisher Scientific, Microgenics. Calibradores y controles DRI® Cotinina (2004). Disponible en: http://www.thermo.fr/eThermo/CMA/PDFs/Product/productPDF_58809.PDF [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
273. Thermo Fisher Scientific, Microgenics. DRI® Creatinine-Detect® Test (2005). Disponible en: <https://fscimage.fishersci.com/images/D13676~.pdf> [Último acceso el 25 de Abril de 2012].

-
274. Singh R, Sram RJ, Binkova B et ál. The relationship between biomarkers of oxidative DNA damage, polycyclic aromatic hydrocarbon DNA adducts, antioxidant status and genetic susceptibility following exposure to environmental air pollution in humans. *Mutat Res* 2007; 620 (1-2): 83-92.
275. Pita S, Pértegas S. Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad. *Cad Aten Primaria* 2003; 10: 120-4. Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas_diagnosticas/pruebas_diagnosticas.asp (Fecha de la última revisión: 07/12/2010) [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
276. Pita S, Pértegas S. La fiabilidad de las mediciones clínicas: el análisis de concordancia para variables numéricas (Fecha de la última revisión: 12/01/2004). Sección de Metodología de la investigación de Fisterra. Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/conc_numerica/conc_numerica.asp [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
277. Pita S, Pértega S. Relación entre variables cuantitativas. *Cad Aten Primaria* 1997; 4: 141-4. Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/var_cuantitativas/var_cuantitativas.asp (Fecha de la última revisión: 30/03/2001) [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
278. Pértega S, Pita S. Técnicas de regresión: Regresión Lineal Simple. *Cad Aten Primaria* 2000; 7: 91-4. Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/regre_lineal_simple/regre_lineal_simple.asp (Fecha de la última revisión: 20/08/2001) [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
279. Sierra F. La sensibilidad y especificidad: entendiendo su origen y utilidad real... *Rev Colomb Gastroenterol* 2003; 18: 180-2.

-
280. López de Ullibarri I, Píta S. Curvas ROC. *Cad Aten Primaria* 1998; 5 (4): 229-35.
Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/curvas_roc/curvas_roc.asp
(Fecha de la última revisión: 25/09/2001) [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
281. Burgueño MJ, García-Bastos JL, González-Buitrago JM. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc)* 1995; 104 (17): 661-70.
282. Robertson EA, Zweig MH. Use of receiver operating characteristic curves to evaluate the clinical performance of analytical systems. *Clin Chem* 1981; 27 (9): 1569-74.
283. Loong TW. Understanding sensitivity and specificity with the right side of the brain. *BMJ* 2003; 327 (7417): 716-9.
284. Grupo CTO. Manual CTO de Medicina y Cirugía: Epidemiología y Estadística. 6ª ed. Madrid: McGraw-Hill, 2006.
285. Pita S, Pértegas S, Valdés F. Medidas de frecuencia de enfermedad (Fecha de la última revisión: 20/04/2004). Sección de Metodología de la investigación de Fisterra. Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/medidas_frecuencia/med_frec.asp [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
286. Šimundić AM. Measures of diagnostic accuracy: basic definitions. *Medical and Biological Sciences* 2008; 22 (4): 61-5.
287. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950; 3 (1): 32-5.
288. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bossel GJ, Bossuyt PMM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 1129-35.

-
289. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et ál. The STARD Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy: Explanation and Elaboration. *Clin Chem* 2003; 49 (1): 7-18.
290. Altman DG, Bossuyt PMM. Estudios de precisión diagnóstica (STARD) y pronóstica (REMARK). *Med Clin (Barc)* 2005; 125 (Supl 1): 49-55.
291. Correlación entre dos variables. En: Álvarez R. *Estadística aplicada a las ciencias de la salud*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 2007: 561-88.
292. Aguayo M, Lora E. Cómo realizar “paso a paso” un contraste de hipótesis con SPSS para Windows: (III) Relación o asociación y análisis de la dependencia (o no) entre dos variables cuantitativas. Correlación y regresión lineal simple. Disponible en: http://www.fabis.org/html/?page_name=DocuWeb (Fecha de la última revisión: 02/05/2007) [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
293. Martínez RM, Tuya LC, Martínez M, Pérez A, Cánovas AM. El coeficiente de correlación de los rangos de Spearman: Caracterización. *Rev haban cienc méd* 2009; 8 (2). Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=180414044017> [Último acceso el 25 de Abril de 2012].
294. Regresión lineal simple. En: Álvarez R. *Estadística aplicada a las ciencias de la salud*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 2007: 589-622.
295. Rodríguez MJ, Mora R. *Estadística Informática: casos y ejemplos con el SPSS*. Alicante: Publicaciones Universidad de Alicante, 2001.
296. McGraw KO, Wong SP. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychol Methods* 1996; 1 (1): 30-46.

-
297. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1 (8476): 307-10.
298. Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *The Statistician* 1983; 32: 307-17.
299. Mantha S, Roizen MF, Fleisher LA, Thisted R, Foss J. Comparing methods of clinical measurement: reporting standards for Bland and Altman analysis. *Anesth Analg* 2000; 90: 593-602.
300. Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clin (Barc)* 2011; 137 (5): 213-5.
301. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (Fecha de la última enmienda: Octubre de 2008). Disponible en: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf [Último acceso el 26 de Abril de 2012].
302. Flórez S. Tabaquismo ¿Se considera una enfermedad crónica?. *Prev Tab* 2011; 13 (2): 85-6.
303. Thomas V. La importancia del abordaje del tabaquismo en Atención Primaria. *Prev Tab* 2002; 4 (4): 171-3.
304. Claveria M, Querol E, Ponsoda A, Torres M, Bellmunt M, Amat G. Descripción de los pacientes fumadores que acuden para deshabituación tabáquica en una consulta de enfermería de Atención Primaria. *Prev Tab* 2005; 7 (Supl 1): 196.

-
305. Lechuga V, Hessel MA, Esteban A. Perfil de los fumadores que acuden a tratamiento de deshabituación tabáquica de AECC La Rioja. *Prev Tab* 2004; 6 (Supl 1): 165-6.
306. Nerín I, Crucelaegui A, Mas A, Guillén D. Perfil de los fumadores que solicitan tratamiento en una unidad de tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 2003; 39 (7): 298-302.
307. Infante C, Rubio-Colavida JM. La prevalencia del consumo de tabaco en España. *Adicciones* 2004; 16 (Supl 2): 59-73.
308. Cordero A, Alegría E, León M. Prevalencia de síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol* 2005; 5 (Supl): 11D-5D.
309. Bellido J, Martín JC, Dueñas A, Mena FJ, Arzúa D, Simal F. Hábito tabáquico en una población general: descripción de la prevalencia, grado de consolidación y fase de abandono. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 75-80.
310. Fu M, Martínez-Sánchez JM, López MJ, Nebot M, Raich A, Fernández E. Dependencia a la nicotina y preparación para dejar de fumar en la población española. *Adicciones* 2011; 23 (2): 103-9.
311. Marchena JC, Ares A, Sainz B, Suárez M, Soto ML. Prevalencia del consumo de tabaco entre trabajadores de centros asistenciales geriátricos. *Prev Tab* 2004; 6 (3): 91-5.
312. Luque MJ, Mesas A, Alberro J et ál. ¿Qué piensan los niños sobre el tabaco?. *Medicina de Familia (And)* 2002; 3 (3): 184-9.

-
313. Álvarez FJ, Vellisco A, Calderón E et ál. Tabaquismo escolar en la provincia de Sevilla. Epidemiología e influencia del entorno personal y social (campana de prevención del tabaquismo 1998-1999). Arch Bronconeumol 2000; 36 (3): 118-23.
314. Pérula LA, Ruiz R, Lora N, Mengual P, Rodríguez FC, Espejo J. Consumo de tabaco entre la población escolar. Factores relacionados. Gac Sanit 1998; 12 (6): 249-53.
315. Márquez FL, Garrido JJ, Domínguez JL. El consumo de tabaco como un proceso. En: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO, eds. Tratado de Tabaquismo. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2007: 31-43.
316. Font-Mayolas S, Planes M, Gras ME. Características de la conducta de fumar en función de la fase de abandono en una muestra de personal de la Universidad de Girona. Prev Tab 2004; 6 (2): 60-7.
317. Jiménez-Ruiz CA, Sobradillo V, Miravittles M et ál. Análisis del tabaquismo en España a la luz de los resultados del Estudio IBERPOC. Prev Tab 2000; 2 (3): 189-93.
318. Jiménez CA, Masa JF, Sobradillo V et ál. Prevalencia y actitudes sobre tabaquismo en población mayor de 40 años. Arch Bronconeumol 2000; 36 (5): 241-4.
319. Bustamante R, Lobregad C, Hidalgo MJ, Schwarz H, de la Cruz E. Características de los fumadores que acuden a una unidad de tabaquismo en régimen ambulatorio. Prev Tab 2005; 7 (1): 11-6.
320. Flórez S, Pavón MJ, López R, Abad N, Perpiñá A, Encabo A. Características del hábito tabáquico y tratamiento en fumadores de edad avanzada. Prev Tab 2009; 11 (4): 142-8.

-
321. González-Torrente S, Pericàs-Beltrán J, Bennasar M. Caracterización del hábito tabáquico en una consulta de enfermería de Atención Primaria. *Prev Tab* 2006; 8 (4): 142-7.
322. Solano S, Jiménez CA. Historia clínica del tabaquismo. *Prev Tab* 2000; 2 (1): 35-44.
323. Fiore MC, Theobald W. Tratamiento del tabaquismo: normas para la práctica clínica. En: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO, eds. *Tratado de Tabaquismo*. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2007: 413-422.
324. Díaz-Maroto JL, Jiménez CA, Alonso M, Alonso J, Iglesias PP, Bassa A. Recomendaciones de buena práctica clínica en tabaquismo. *SEMERGEN* 2009; 35 (1): 29-38.
325. Solano S, Jiménez CA, Esquina C, Serrano JC, Ruiz J. Situación actual del control y abordaje terapéutico del tabaquismo en nuestro país (2005-2010). *Prev Tab* 2010; 12 (Supl 1): 7-9.
326. Brocal N. La financiación de antitabáquicos es coste-efectiva, pero con 'pegas' (13/12/2010). Disponible en: <http://www.correofarmaceutico.com/2010/12/13/farmacologia/financiacion-de-antitabaquicos-es-coste-efectiva-pero-con-pegas> [Último acceso el 26 de Abril de 2012].
327. Córdoba R. Impacto potencial en la prevalencia y en la mortalidad de las medidas de prevención y control del tabaquismo (Informe del Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo, Diciembre de 2010). Disponible en: http://www.cnpt.es/doc_pdf/IMPACTO%20MEDIDAS%20CONTROL%20TABACO_DEFINITIVO_Enero_2011.pdf [Último acceso el 26 de Abril de 2012].

-
328. Jiménez-Ruiz CA, Riesco JA, Ramos A et ál. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico del tabaquismo. Propuestas de financiación. Arch Bronconeumol 2008; 44 (4): 213-9.
329. Ferreira IJ. Introducción. Rev Esp Cardiol 2005; 5 (Supl): 1D-2D.
330. Laclaustra M, Bergua C, Pascual I, Casanovas JA. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. Rev Esp Cardiol 2005; 5 (Supl): 3D-10D.
331. Cordero A, Moreno J, Alegría E. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. Rev Esp Cardiol 2005; 5 (Supl): 38D-45D.
332. Luengo E, Ordóñez B, Bergua C, Laclaustra M. Obesidad, dislipemia y síndrome metabólico. Rev Esp Cardiol 2005; 5 (Supl): 21D-9D.
333. González E, Pascual I, Laclaustra M, Casanovas JA. Síndrome metabólico y diabetes mellitus. Rev Esp Cardiol 2005; 5 (Supl): 30D-7D.
334. Vega AT, ed. Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Castilla y León. Valladolid: Junta de Castilla y León, Consejería de Sanidad, Dirección General de Salud Pública y Consumo, 2005.
335. Gómez MA, Sánchez AI, Juárez S, Matías A, López G, González LJ. Síndrome metabólico en fumadores, no fumadores, exfumadores en Atención Primaria. Prev Tab 2005; 7 (Supl 1): 155.
336. Fernández-Bergés D, Cabrera A, Sanz H et ál. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. Rev Esp Cardiol 2012; 65 (3): 241-8.

-
337. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, González-Sánchez JL et ál. Prevalencia del síndrome metabólico (criterios del ATP-III). Estudio de base poblacional en áreas rural y urbana de la provincia de Segovia. *Med Clin (Barc)* 2005; 125 (13): 481-6.
338. Gutiérrez J, López JJ, Rodríguez J, Garcés C, Llorens MT. Prevalencia de síndrome metabólico en población laboral. *El corazón de Asepeyo. An Med Interna (Madrid)* 2008; 25 (7): 325-30.
339. Álvarez EE, Ribas L, Serra L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc)* 2003; 120 (5): 172-4.
340. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M et ál. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58 (7): 797-806.
341. Jover A, Corbella E, Muñoz A et ál. Prevalencia del síndrome metabólico y de sus componentes en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (7): 579-86.
342. Fiuza M, Cortez-Dias N, Martins S, Belo A. Síndrome Metabólica em Portugal: Prevalência e Implicações no Risco Cardiovascular - Resultados do Estudo VALSIM. *Rev Port Cardiol* 2008; 27 (12): 1495-529.
343. Schettini C, Schwedt E, Moreira V et ál. Prevalencia del síndrome metabólico en una población adulta. *Rev Urug Cardiol* 2004; 19 (1): 19-28.
344. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287 (3): 356-9.

-
345. Geslain-Biquez C, Vol S, Tichet J, Caradec A, D'Hour A, Balkau B; D.E.S.I.R. Study Group. The metabolic syndrome in smokers. The D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab* 2003; 29 (3): 226-34.
346. Oh SW, Yoon YS, Lee ES et ál. Association between cigarette smoking and metabolic syndrome: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2005; 28 (8): 2064-6.
347. He Y, Lam TH, Jiang B et ál. Combined effects of tobacco smoke exposure and metabolic syndrome on cardiovascular risk in older residents of China. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (4): 363-71.
348. Benowitz NL, Sharp DS. Inverse relation between serum cotinine concentration and blood pressure in cigarette smokers. *Circulation* 1989; 80 (5): 1309-12.
349. Villar-Álvarez F, Maiques-Galán A, Brotons-Cuixart C et ál.; Grupo de Prevención Cardiovascular del PAPPS. Recomendaciones preventivas cardiovasculares en atención primaria. *Aten Primaria* 2005; 36 (Supl 2): 11-26.
350. Maiques A, Villar F, Brotons C et ál.; Grupo de Prevención Cardiovascular del PAPPS. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria* 2007; 39 (Supl 3): 15-26.
351. Gabriel R, Alonso M, Segura A et ál. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudio epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61 (10): 1030-40.
352. Okubo Y, Miyamoto T, Suwazono Y, Kobayashi E, Nogawa K. An association between smoking habits and blood pressure in normotensive Japanese men. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (2): 91-6.

-
353. Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: epidemiologic findings. *Am Heart J* 1986; 111 (5): 932-40.
354. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the Health Survey for England. *Hypertension* 2001; 37 (2): 187-93.
355. Berglund G, Wilhelmsen L. Factors related to blood pressure in a general population sample of Swedish men. *Acta Med Scand* 1975; 198 (4): 291-8.
356. Goldbourt U, Medalie JH. Characteristics of smokers, non-smokers and ex-smokers among 10,000 adult males in Israel. II. Physiologic, biochemical and genetic characteristics. *Am J Epidemiol* 1977; 105 (1): 75-86.
357. Imamura H, Tanaka K, Hirae C et ál. Relationship of cigarette smoking to blood pressure and serum lipids and lipoproteins in men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23 (5): 397-402.
358. Imamura H, Uchida K, Kobata D. Relationship of cigarette smoking with blood pressure, serum lipids and lipoproteins in young Japanese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27 (5-6): 364-9.
359. Pardell H, Armario P, Hernández R. Tabaco, presión arterial y riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 2003; 20 (5): 226-33.
360. Beato PI, Cabanillas MO. Epidemiología, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. En: Botella JI, Valero MA, Beato PI et ál. *Manual de Endocrinología y Nutrición*. Madrid: Novo Nordisk Pharma, 2008: 13-8.

-
361. Figuerola D, Reynals E, Ruiz M, Vidal A, Castaño L. Diabetes mellitus. En: Farreras P, Rozman C, eds. Medicina Interna. 15ª ed. Madrid: Elsevier, 2004: 1942-77.
362. Berengué M, Roura P. Diabetes mellitus. En: Espinàs J, ed. Guía de Actuación en Atención Primaria. 3ª ed. Barcelona: semFYC ediciones, 2006: 1100-10.
363. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. Gac Sanit 2006; 20 (Supl 1): 15-24.
364. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2010. Diabetes Care 2010; 33 (Supl 1): S11-61.
365. Valdés S, Delgado E. Epidemiología de la prediabetes en España. Av Diabetol 2009; 25: 99-104.
366. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. BMJ 1995; 310 (6979): 555-9.
367. Wareham NJ, Ness EM, Byrne CD, Cox BD, Day NE, Hales CN. Cigarette smoking is not associated with hyperinsulinemia: evidence against a causal relationship between smoking and insulin resistance. Metabolism 1996; 45 (12): 1551-6.
368. Sairenchi T, Iso H, Nishimura A et ál. Cigarette smoking and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged and elderly Japanese men and women. Am J Epidemiol 2004; 160 (2): 158-62.

-
369. Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2001; 30 (3): 540-6.
370. Nakanishi N, Nakamura K, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Cigarette smoking and risk for impaired fasting glucose and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Ann Intern Med* 2000; 133 (3): 183-91.
371. Manson JE, Ajani UA, Liu S, Nathan DM, Hennekens CH. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med* 2000; 109 (7): 538-42.
372. Uchimoto S, Tsumura K, Hayashi T et ál. Impact of cigarette smoking on the incidence of Type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabet Med* 1999; 16 (11): 951-5.
373. Carmena R, Masana L, Rubiés J. Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. En: Farreras P, Rozman C, eds. *Medicina Interna*. 15ª ed. Madrid: Elsevier, 2004: 1914-35.
374. Macías B, Rosselló E, Millán J, Domènech P. Síndrome metabólico y alteraciones de la coagulación. En: Pallarés C, Pintó X, eds. *Diagnóstico y tratamiento de las dislipemias: Conceptos actuales y nuevas perspectivas*. Barcelona: Exter Comunicación & Marketing, 2007: 111-29.
375. Vilaseca J. Hipercolesterolemia. En: Espinàs J, ed. *Guía de Actuación en Atención Primaria*. 3ª ed. Barcelona: semFYC ediciones, 2006: 1091-9.
376. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290 (1): 86-97.

-
377. Gómez A, Gutiérrez JA, Gómez JA, Rubio MA; Grupo DRECE. Capítulo 4. DRECE II (1996). Evolución del perfil cardiovascular y morbilidad en poblaciones de riesgo. *Med Clin Monogr (Barc)* 2011; 12 (4): 16-21.
378. Gutiérrez JA, Gómez-Jerique J, Gómez A, Rubio MA, García A, Arístegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 726-9.
379. Gómez A, Rubio MA, Gutiérrez JA, Jurado C, Cancelas P, Gómez JA; Grupo DRECE. Capítulo 5. DRECE III (2004). Mortalidad y factores de riesgo cardiovascular. *Med Clin Monogr (Barc)* 2011; 12 (4): 22-30.
380. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285 (19): 2486-97.
381. Banegas JR, Villar F, Pérez C et ál. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pú* 1993; 67 (6): 419-45.
382. Aranceta J, Pérez C, Foz M et ál. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin (Barc)* 2004; 123 (18): 686-91.
383. Martín JC, Alonso JA, Arzúa D et ál. Perfil lipídico de la población general mayor de 14 años de Valladolid. Estudio Hortega. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2001; 13 (Supl 2): 5-6.

-
384. García R, Serra L, Chacón P, Olmos M, Ribas L, Salleras L. Distribución de la concentración de lípidos séricos en una muestra representativa de la población adulta de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 1999; 113 (1): 6-12.
385. Panisello JM. Actividades preventivas: cálculo del riesgo cardiovascular. Prevención primaria y prevención secundaria. En: Pérez FE, Ramírez D, de Santiago AM, eds. Documentos Clínicos SEMERGEN (Área Cardiovascular): Dislipemias. Barcelona: Edicomplet, 2009: 21-9.
386. Serrano A. Tratamiento. En: Pérez FE, Ramírez D, de Santiago AM, eds. Documentos Clínicos SEMERGEN (Área Cardiovascular): Dislipemias. Barcelona: Edicomplet, 2009: 31-9.
387. Puzo J. Estudio del paciente dislipémico: evaluación clínica, diagnóstico de laboratorio e índices aterogénicos. En: Pérez FE, ed. Documento de Consenso SEMERGEN-SEA: Abordaje común del paciente dislipémico. Barcelona: Edicomplet, 2010: 15-30.
388. Lago F. Hipertrigliceridemia. *FMC* 2004; 11 (8): 454-67.
389. De Abajo S. Manejo del paciente con hipercolesterolemia en prevención primaria. En: Pérez FE, ed. Documento de Consenso SEMERGEN-SEA: Abordaje común del paciente dislipémico. Barcelona: Edicomplet, 2010: 51-66.
390. Rubio MA, Moreno C, Cabrerizo L. Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-III). *Endocrinol Nutr* 2004; 51 (5): 254-65.
391. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB et ál. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110 (2): 227-39.

-
392. Kotseva K, Word D, de Backer G, de Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. Aplicación de las guías de prevención cardiovascular en la práctica diaria. Resultados del estudio EUROASPIRE III, en comparación con EUROASPIRE I y II. *NefroPlus* 2009; 2 (2): 52-4.
393. Alonso RA, Mata N, Mata P. Control de las hiperlipemias en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2006; 6 (Supl): 24G-35G.
394. Garza F, Ferreira IJ, del Río A. Prevención y tratamiento del síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol* 2005; 5 (Supl): 46D-52D.
395. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano PL, Jiménez FJ, Luengo E. Prevalencia de dislipemia en las consultas ambulatorias del Sistema Nacional de Salud: Estudio HISPALIPID. *Med Clin (Barc)* 2006; 127 (9): 331-4.
396. De Aloysio D, Gambacciani M, Meschia M et ál.; the Icarus Study Group. The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels. *Atherosclerosis* 1999; 147 (1): 147-53.
397. Mikkelsen TF, Graff-Iversen S, Sundby J, Bjertness E. Early menopause, association with tobacco smoking, coffee consumption and other lifestyle factors: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2007; 7: 149. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/7/149> [Último acceso el 26 de Abril de 2012].
398. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2583-9.
399. Costa MP. Obesidad. En: Espinàs J, ed. *Guía de Actuación en Atención Primaria*. 3ª ed. Barcelona: semFYC ediciones, 2006: 1122-7.

-
400. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J* 2002; 23 (9): 706-13.
401. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B, Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)* 2005; 125 (12): 460-6.
402. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sibutramina (Reductil®): suspensión cautelar de comercialización (Enero de 2010). Disponible en: [http://www.vademecum.es/noticia-100122-alerta+farmaceutica%3A+sibutramina+\(reductil%AE\)+suspension+cautelar+de+comercializacion_2762](http://www.vademecum.es/noticia-100122-alerta+farmaceutica%3A+sibutramina+(reductil%AE)+suspension+cautelar+de+comercializacion_2762) [Último acceso el 27 de Abril de 2012].
403. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Rimonabant (Acomplia®): suspensión cautelar de comercialización (Octubre de 2008). Disponible en: [http://www.vademecum.es/noticia-081027-rimonabant+\(acomplia%AE\)%3A+suspension+cautelar+de+comercializacion+_1983](http://www.vademecum.es/noticia-081027-rimonabant+(acomplia%AE)%3A+suspension+cautelar+de+comercializacion+_1983) [Último acceso el 27 de Abril de 2012].
404. García L, López G, Matías A, Davila M, Martín J, Sánchez N. Obesidad y hábito de fumar, ¿existe alguna relación?. *Prev Tab* 2005; 7 (Supl 1): 184-5.
405. Fernández-Pinilla C, Ramón JM, Sanz V, Ramírez E. Perfil del paciente fumador que desea dejar de fumar: una perspectiva socioeconómica. *Rev Esp Econ Salud* 2009; 8 (2): 85-92.
406. Morrell J, Fox KAA. Prevalence of abdominal obesity in primary care: the IDEA UK study. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (9): 1301-7.

-
407. Marques-Vidal P, Bochud M, Mooser V, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P. Prevalence of obesity and abdominal obesity in the Lausanne population. *BMC Public Health* 2008; 8: 330. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/330> [Último acceso el 27 de Abril de 2012].
408. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH. Increasing trends in waist circumference and abdominal obesity among U.S. adults. *Obesity* 2007; 15 (1): 216-24.
409. Escribano S, Vega AT, Lozano J et ál. Patrón epidemiológico de la obesidad en Castilla y León y su relación con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (1): 63-6.
410. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med* 1947; 30: 339-40.
411. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 801-9.
412. Mayoralas S, Díez JM, Díaz S. Factores asociados a la ganancia de peso en la deshabituación tabáquica. *Prev Tab* 2008; 10 (2): 49-55.
413. Rásky É, Stronegger WJ, Freidl W. The relationship between body weight and patterns of smoking in women and men. *Int J Epidemiol* 1996; 25 (6): 1208-12.
414. Chiolero A, Jacot-Sadowski I, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Association of cigarettes smoked daily with obesity in a general adult population. *Obesity* 2007; 15 (5): 1311-8.

-
415. John U, Hanke M, Rumpf HJ, Thyrian JR. Smoking status, cigarettes per day, and their relationship to overweight and obesity among former and current smokers in a national adult general population sample. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29 (10): 1289-94.
416. Istvan JA, Cunningham TW, Garfinkel L. Cigarette smoking and body weight in the Cancer Prevention Study I. *Int J Epidemiol* 1992; 21 (5): 849-53.
417. Waldron I. Patterns and causes of gender differences in smoking. *Soc Sci Med* 1991; 32 (9): 989-1005.
418. Canoy D, Wareham N, Luben R et ál. Cigarette smoking and fat distribution in 21,828 British men and women: a population-based study. *Obes Res* 2005; 13 (8): 1466-75.
419. Leite MLC, Nicolosi A. Lifestyle correlates of anthropometric estimates of body adiposity in an Italian middle-aged and elderly population: a covariance analysis. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30 (6): 926-34.
420. Rosmond R, Björntorp P. Psychosocial and socio-economic factors in women and their relationship to obesity and regional body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 (2): 138-45.
421. Shimokata H, Muller DC, Andres R. Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking. *JAMA* 1989; 261 (8): 1169-73.
422. Intervención: atención al paciente con diabetes, estados hiperglucémicos y síndrome metabólico. En: Guzmán MA, Lleras S, eds. *Guía clínica basada en la evidencia: Valoración y tratamiento del riesgo cardiovascular*. Valladolid: Junta de Castilla y León, Gerencia Regional de Salud, 2008: 297-326.

-
423. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (9): 2289-304.
424. Simmons RK, Alberti KGMM, Gale EAM et ál. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010; 53 (4): 600-5.
425. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary?. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1237-47.
426. Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist?. *Diabetes Care* 2006; 29 (7): 1689-92.
427. Khan R. The metabolic syndrome (emperor) wears no clothes. *Diabetes Care* 2006; 29 (7): 1693-6.
428. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005; 51 (6): 931-8.
429. Baena-Díez JM, Ramos R, Marrugat J. Capacidad predictiva de las funciones de riesgo cardiovascular: limitaciones y oportunidades. *Rev Esp Cardiol* 2009; 9 (Supl): 4B-13B.
430. López V, Almendro M, García JC. Tabaco y enfermedad cardiovascular. En: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO, eds. *Tratado de Tabaquismo*. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2007: 131-40.
431. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease. *Epidemiology, physiology, and biochemistry*. *Circulation* 1991; 83 (1): 1-12.

-
432. Herráiz E, Sánchez J, Turégano E, Navarro MC. Riesgo cardiovascular atribuible al tabaco. *Salud Rural* 2010; 27 (11): 17-26.
433. Nyboe J, Jensen G, Appleyard M, Schnohr P. Smoking and the risk of first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991; 122 (2): 438-47.
434. Instituto Nacional del Cáncer (EE.UU.). Perjuicios por fumar tabaco y beneficios para la salud al dejar el hábito (Hoja Informativa) (Fecha de la última revisión: 12/01/2011). Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/riesgo-causas/dejar-de-fumar> [Último acceso el 27 de Abril de 2012].
435. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. American Heart Association. *Circulation* 1992; 86 (5): 1664-9.
436. Aplicaciones del cálculo de probabilidades a las ciencias de la salud. En: Álvarez R. *Estadística aplicada a las ciencias de la salud*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 2007: 107-32.
437. Cortí V, Moral M, López T, Boleda X, Gomez JC. Factores que influyen en la cesación tabáquica: la cooximetría como instrumento de motivación. *Prev Tab* 2011; 13 (1): 14-9.
438. Molina J, López I, Alvarez EE, Ojeda I, Barrera P. Evaluación de la medición de monóxido de carbono en aire espirado sobre la motivación para dejar de fumar en trabajadores hospitalarios. *Prev Tab* 2005; 7 (Supl 1): 184.
439. Raich A, Capsada A, Rodríguez M, García C, Duarri E, Marquilles E. La cooximetría como herramienta de sensibilización en prevención de tabaquismo con adolescentes. *Prev Tab* 2007; 9 (Supl 1): S31.

-
440. Jatlow P, McKee S, O'Malley SS. Correction of urine cotinine concentrations for creatinine excretion: is it useful?. *Clin Chem* 2003; 49 (11): 1932-4.
441. Jacob N, Berny C, Boyer JC et ál. Dosage de la cotinine urinaire libre. Deuxième partie: Comparaison avec le taux de monoxyde de carbone dans l'air expiré. *Ann Biol Clin* 2005; 63 (5): 467-73.
442. St Charles FK, Krautter GR, Dixon M, Mariner DC. A comparison of nicotine dose estimates in smokers between filter analysis, salivary cotinine, and urinary excretion of nicotine metabolites. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 189 (3): 345-54.
443. Thompson SG, Barlow RD, Wald NJ, Van Vunakis H. How should urinary cotinine concentrations be adjusted for urinary creatinine concentration?. *Clin Chim Acta* 1990; 187 (3): 289-95.
444. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, Neveux LM, Chilmonczyk BA. Replacing creatinine measurements with specific gravity values to adjust urine cotinine concentrations. *Clin Chem* 1994; 40 (4): 562-4.
445. Wall MA, Johnson J, Jacob P, Benowitz NL. Cotinine in the serum, saliva, and urine of nonsmokers, passive smokers, and active smokers. *Am J Public Health* 1988; 78: 699-701.
446. Rea JN, Tyrer PJ, Kasap HS, Beresford SAA. Expired air carbon monoxide, smoking, and other variables. A community study. *Br J Prev Soc Med* 1973; 27: 114-20.
447. Chang SC, Chang HI, Liu SY, Shiao GM, Perng RP. Effects of body position and age on membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume. *Chest* 1992; 102 (1): 139-42.

-
448. Oyarzún M. Función respiratoria en la senectud. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 411-8.
449. Mora SA, Bello JM, Londoño J, Valle-Oñate RR, Quintana G. Test de respiración única para la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y su interpretación en enfermedades autoinmunes. *Historia y bases fisiológicas. Rev Colomb Reumatol* 2011; 18 (1): 55-67.
450. Khanna R, Krediet RT, eds. *Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis*. 3^a ed. New York: Springer Science and Business Media, 2009.
451. Martín A, Rodríguez I, Rubio C, Revert C, Hardisson A. Efectos tóxicos del tabaco. *Rev Toxicol* 2004; 21: 64-71.
452. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Nitrobenceno: Documentación toxicológica para el establecimiento del límite de exposición profesional del nitrobenceno (Documentación Límites Exposición Profesional 51, 2010). Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/Valores_Limite/Doc_Toxicologica/FicherosSerie3_42_52/dlp_51.pdf [Último acceso el 27 de Abril de 2012].
453. Rivera R, Suárez ED, Zajarias A, de las Deses CH. Saturación de oxígeno en adultos mayores de la Ciudad de México. *An Med (Mex)* 2008; 53 (1): 5-9.
454. Sokolova-Djokić L, Milosević S, Skrbić R, Salabat R, Voronov G, Igić R. Pulse carboxyhemoglobin-oximetry and cigarette smoking (Abstract). *J BUON* 2011; 16 (1): 170-3.

-
455. De los Santos S. Capacidad de difusión de monóxido de carbono. Principios teóricos, formas de medición y aplicaciones clínicas. *Rev Esp Patol Torac (Sevilla)* 1990; 2 (2): 41-52. Disponible en: http://www.neumosur.net/revista_UltimoN.asp?idrevista=198&datapageid=&intinicio=&archivo=true [Último acceso el 27 de Abril de 2012].
456. Deveci SE, Deveci F, Açık Y, Ozan AT. The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non-smokers. *Respir Med* 2004; 98 (6): 551-6.
457. Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest* 2000; 117 (3): 758-63.
458. González JM, Barrueco M, Cordovilla R, Hernández-Mezquita MA, Rivas P, Gómez F. Utilidad de la medida de CO en aire espirado en el estudio del consumo de tabaco por jóvenes y adolescentes. *Rev Clin Esp* 1998; 198 (7): 440-2.
459. Low ECT, Ong MCC, Tan M. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit in the military setting. *Singapore Med J* 2004; 45 (12): 578-82.
460. Joseph AM, Hecht SS, Murphy SE et ál. Relationships between cigarette consumption and biomarkers of tobacco toxin exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (12): 2963-8.
461. Matsushita M, Shionoya S, Matsumoto T. Urinary cotinine measurement in patients with Buerger's disease – Effects of active and passive smoking on the disease process. *J Vasc Surg* 1991; 14 (1): 53-8.
462. Estrada J, Pumachagua R. Determinación de nicotina en cigarrillos aplicando la técnica de la segunda derivada. *Rev Soc Quím Perú* 2007; 73 (2): 94-103.

-
463. Vacchino MN, Velurtas SM, Salinas GP, Garcialoredo HH. Determinación de cotinina y exposición a tabaco. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2006; 40 (2): 181-5.
464. Nagano T, Shimizu M, Kiyotani K et ál. Biomonitoring of urinary cotinine concentrations associated with plasma levels of nicotine metabolites after daily cigarette smoking in a male Japanese population. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7 (7): 2953-64.
465. Thompson SG, Stone R, Nanchahal K, Wald NJ. Relation of urinary cotinine concentrations to cigarette smoking and to exposure to other people's smoke. *Thorax* 1990; 45: 356-61.
466. Patrick DL, Cheadle A, Thompson DC, Diehr P, Koepsell T, Kinne S. The validity of self-reported smoking: a review and meta-analysis. *Am J Public Health* 1994; 84 (7): 1086-93.
467. Vartiainen E, Seppälä T, Lillsunde P, Puska P. Validation of self reported smoking by serum cotinine measurement in a community-based study. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 167-70.
468. Wood-Baker R. Outcome of a smoking cessation programme run in a routine hospital setting. *Intern Med J* 2002; 32 (1-2): 24-8.
469. Pershagen G, Axelson O. A validation of questionnaire information on occupational exposure and smoking. *Scand J Work Environ Health* 1982; 8 (1): 24-8.
470. Studts JL, Ghate SR, Gill JL et ál. Validity of self-reported smoking status among participants in a lung cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (10): 1825-8.

-
471. Becoña E, Vázquez FL. Self-reported smoking and measurement of expired air carbon monoxide in a clinical treatment. *Psychol Rep* 1998; 83 (1): 316-8.
472. Hampson NB, Ecker ED, Scott KL. Use of noninvasive pulse CO-oximeter to measure blood carboxyhemoglobin levels in bingo players. *Respir Care* 2006; 51 (7): 758-60.
473. Hampson NB, Weaver LK. Noninvasive CO measurement by first responders. A suggested management algorithm. *JEMS* 2006; 31 (5): S10-2.
474. McEvoy M. Non-invasive Screening for CO and MET (Septiembre de 2008). Disponible en: <http://www.fire rehab.com/Columnists/Mike-McEvoy/articles/429569-Non-invasive-Screening-for-CO-and-MET/> [Último acceso el 27 de Abril de 2012].
475. Layne T, Snyder C, Brooks D, Enjeti S. Evaluation of a new pulse CO-oximeter; noninvasive measurement of carboxyhemoglobin in the outpatient pulmonary lab and emergency departments. *Respir Care* 2006; Open Forum Abstracts. Disponible en: <http://www.rcjournal.com/abstracts/2006/?id=OF-06-258> [Último acceso el 27 de Abril de 2012].
476. Javors MA, Hatch JP, Lamb RJ. Cut-off levels for breath carbon monoxide as a marker for cigarette smoking. *Addiction* 2005; 100 (2): 159-67.
477. MacLaren DJ, Conigrave KM, Robertson JA, Ivers RG, Eades S, Clough AR. Using breath carbon monoxide to validate self-reported tobacco smoking in remote Australian Indigenous communities. *Popul Health Metr* 2010; 8 (1): 2. Disponible en: <http://www.pophealthmetrics.com/content/8/1/2> [Último acceso el 27 de Abril de 2012].

-
478. Martín V, Fernández D, Ordóñez C, Molina AJ, Fernández E, de Luís JM. Valoración con tres métodos diferentes de la prevalencia de consumo de tabaco en estudiantes de primer curso de ciencias de la salud de la Universidad de León en 2006. *Rev Esp Salud Pública* 2008; 82 (2): 221-9.
479. Nakayama T, Yamamoto A, Ichimura T et ál. An optimal cutoff point of expired-air carbon monoxide levels for detecting current smoking: in the case of a Japanese male population whose smoking prevalence was sixty percent. *J Epidemiol* 1998; 8 (3): 140-5.
480. Hewat VN, Foster EV, O'Brien GD, Town GI. Ambient and exhaled carbon monoxide levels in a high traffic density area in Christchurch. *N Z Med J* 1998; 111 (1073): 343-4.
481. Cunnington AJ, Hormbrey P. Breath analysis to detect recent exposure to carbon monoxide. *Postgrad Med J* 2002; 78 (918): 233-7.
482. Vançelik S, Beyhun NE, Acemoğlu H. Interactions between exhaled CO, smoking status and nicotine dependency in a sample of Turkish adolescents. *Turk J Pediatr* 2009; 51: 56-64.
483. Jarvis MJ, Tunstall-Pedoe H, Feyerabend C, Vesey C, Saloojee Y. Comparison of tests used to distinguish smokers from nonsmokers. *Am J Public Health* 1987; 77: 1435-8.
484. Leitch DN, Harkawat R, Askew J, Masel P, Hendrick DJ. Relation of expired carbon monoxide to smoking history, lapsed time, TLCO measurement and passive smoking. *Respir Med* 2005; 99 (1): 32-8.

-
485. Jagoe K, Edwards R, Mugusi F, Whiting D, Unwin N. Tobacco smoking in Tanzania, East Africa: population based smoking prevalence using expired alveolar carbon monoxide as a validation tool. *Tob Control* 2002; 11 (3): 210-4.
486. Nerín I, Crucelaegui A, Más A, Villalba JA, Guillén D, Gracia A. Resultados de un programa integral de prevención y tratamiento del tabaquismo en el entorno laboral. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 (4): 197-201.
487. Jatlow P, Toll BA, Leary V, Krishnan-Sarin S, O'Malley SS. Comparison of expired carbon monoxide and plasma cotinine as markers of cigarette abstinence. *Drug Alcohol Depend* 2008; 98 (3): 203-9.
488. Cummings SR, Richard RJ. Optimum cutoff points for biochemical validation of smoking status. *Am J Public Health* 1988; 78: 574-5.
489. Jiménez-Ruiz CA, Astray J, Cicero A et ál. Papel de la determinación de cotinina en orina en el tratamiento farmacológico del tabaquismo. *Prev Tab* 2007; 9 (1): 12-6.
490. Barceló B, Ruiz O, Puiguirguer J, Castanyer B. Detección de cotinina para identificar intoxicaciones por nicotina: validez de la muestra de orina y establecimiento de un punto de corte del cociente cotinina creatinina. *Rev Toxicol* 2005; 22 (2): 143-4.
491. Dostál M, Milcová A, Binková B et ál. Environmental tobacco smoke exposure in children in two districts of the Czech Republic. *Int J Hyg Environ Health* 2008; 211 (3-4): 318-25.
492. Smith RF, Mather HM, Ellard GA. Assessment of simple colorimetric procedures to determine smoking status of diabetic subjects. *Clin Chem* 1998; 44 (2): 275-80.

-
493. Roth D, Herkner H, Schreiber W et ál. Accuracy of noninvasive multiwave pulse oximetry compared with carboxyhemoglobin from blood gas analysis in unselected emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2011; 58 (1): 74-9.
494. Piatkowski A, Ulrich D, Grieb G, Pallua N. A new tool for the early diagnosis of carbon monoxide intoxication. *Inhal Toxicol* 2009; 21 (13): 1144-7.
495. Coulange M, Barthelemy A, Hug F, Thierry AL, de Haro L. Reliability of new pulse CO-oximeter in victims of carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med* 2008; 35 (2): 107-11.
496. Suner S, Partridge R, Sucov A et ál. Non-invasive pulse CO-oximetry screening in the emergency department identifies occult carbon monoxide toxicity. *J Emerg Med* 2008; 34 (4): 441-50.
497. Kot J, Sićko Z, Góralczyk P. Carbon monoxide pulse oximetry vs direct spectrophotometry for early detection of CO poisoning (Abstract). *Anestezjol Intens Ter* 2008; 40 (2): 75-8.
498. Barker SJ, Curry J, Redford D, Morgan S. Measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin by pulse oximetry: a human volunteer study. *Anesthesiology* 2006; 105 (5): 892-7.
499. Touger M, Birnbaum A, Wang J, Chou K, Pearson D, Bijur P. Performance of the RAD-57 pulse CO-oximeter compared with standard laboratory carboxyhemoglobin measurement. *Ann Emerg Med* 2010; 56 (4): 382-8.
500. O'Malley GF, Chudnofsky CR. Sensitivity of screening tests and other questions (Carta al Editor). *J Emerg Med* 2009; 37 (3): 310-1.

-
501. O'Reilly M. Performance of the RAD-57 pulse CO-oximeter compared with standard laboratory carboxyhemoglobin measurement (Carta al Editor). *Ann Emerg Med* 2010; 56 (4): 442-4.
502. Martínez-Sánchez JM, Fu M, Ariza C et ál. Punto de corte óptimo de la concentración de cotinina en saliva para discriminar entre fumadores y no fumadores en la población adulta de Barcelona. *Gac Sanit* 2009; 23 (6): 501-5.
503. Ramón JM, Riesco JA. Intervención sobre fumadores especialmente vulnerables y fumadores de riesgo. En: Barrueco M, Hernández MA, Torrecilla M, eds. *Manual de Prevención y Tratamiento del Tabaquismo*. 4ª ed. Badalona: Euromedice Ediciones Médicas, 2009: 117-49.
504. Souto A, Rodríguez G, Otero I et ál. ¿Es fiable la determinación de carboxihemoglobina en aire exhalado en pacientes con EPOC?. *Arch Bronconeumol* 2004; 40 (Supl 2): 96.
505. Bland M. Is there an acceptable value for the limits of agreement or the repeatability? (Fecha de la última revisión: 15/02/2007). Disponible en: <http://www-users.york.ac.uk/~mb55/meas/accept.htm> [Último acceso el 28 de Abril de 2012].
506. Registre Gironí del Cor. Tablas de Framingham de estimación de riesgo coronario a 10 años adaptadas a la población española. Disponible en: http://www.regicor.org/fitxers_generals/tablas.pdf [Último acceso el 28 de Abril de 2012].