

El tabaco como factor de riesgo cardiovascular en las poblaciones mediterráneas

A. Zamora^a, R. Elosua^b y J. Marrugat^b

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal. Blanes. Girona. España.

^bUnidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular del Instituto Municipal de Investigación Médica. Barcelona. España.

Consumo de tabaco en la población española

En el mundo fuman alrededor de 1.143 millones de personas mayores de 15 años, lo que supone el 29% de la población en ese rango de edad (un 47% en varones y un 12% en mujeres). En los países industrializados fuman alrededor de 300 millones de personas (200 millones de varones y 100 millones de mujeres), lo que representa aproximadamente el 42% de los varones y el 24% de las mujeres. El tabaquismo es la principal causa de muerte por enfermedades prevenibles en estos países, y se mantiene en continuo aumento en los países en vías de desarrollo, con una tasa de crecimiento anual medio del 2,5%. El tabaco es la adicción más extendida en el mundo y se estima que fue la causa de 4,9 millones de muertes en el año 2000. Las proyecciones del número de muertes para el año 2030 relacionadas con el tabaco es superior a los 10 millones de personas¹.

En España, el consumo del tabaco sigue, en líneas generales, las grandes tendencias internacionales, aunque la incorporación masiva al hábito se produjo más tarde, especialmente en mujeres. En Estados Unidos e Inglaterra, la mayor prevalencia de mujeres fumadoras se produjo en 1950. En países norte y centroeuropeos, como Alemania, Finlandia, Suecia y Suiza, las mujeres nacidas después de 1951 fuman en la misma proporción que los varones. En España, el retraso en la incorporación de la mujer al hábito fue aún mayor, pero en 1990 teníamos las tasas más altas de tabaquismo en mujeres adoles-

centes de toda Europa². En España, la primera encuesta nacional sobre consumo de tabaco se realizó en 1978 y mostró que el 53,9% de los varones y el 16,5% de las mujeres fumaban diariamente. Según los datos de la Encuesta Nacional de Salud de 1997, el consumo de tabaco en la población mayor de 15 años descendió al 44,9% en los varones y en las mujeres aumentó hasta un 27,2% (fig. 1). En la actualidad empieza a considerarse el tabaquismo como una conducta socialmente no aceptable, y en los varones ya se ha iniciado el descenso en el consumo y aumenta la proporción de ex fumadores en todos los grupos de edad, pero no ocurre así en las mujeres, cuyo consumo de tabaco está en plena expansión (fig. 2)³. Un elemento particularmente alarmante es que el 21% de los niños entre 10 y 12 años de nuestro país han probado ya el tabaco, y un 24% son fumadores habituales, dato que tiene aún más importancia si consideramos que llegar a los 15 años sin ser consumidor habitual de tabaco es un factor protector de cara a convertirse en adicto. En España, la edad media de inicio en el hábito tabá-

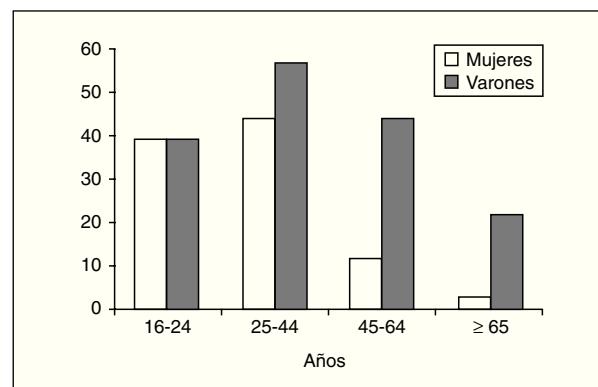


Figura 1. Prevalencia del hábito tabáquico en España según el sexo y el grupo de edad (adaptada de Ministerio de Sanidad y Consumo⁴).

Correspondencia: Dr. Jaume Marrugat.
Unidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular
del Instituto Municipal de Investigación Médica.
Dr. Aiguader, 80. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: jmarrugat@imim.es

Recibido el 22 de julio de 2003 y aceptado el 1 de octubre de 2003

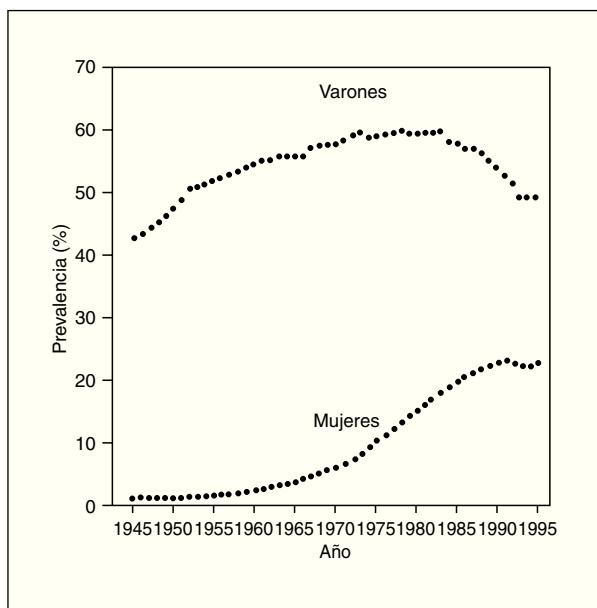


Figura 2. Evolución histórica del hábito tabáquico en España en población mayor de 16 años (1945-1997) (adaptada de Fernández E, et al³).

quico es de 17 años. La media de consumo entre los fumadores es de 16,8 cigarrillos/día⁴.

En España, el tabaco se relaciona con las causas más frecuentes de mortalidad evitable. Una de cada 4 muertes en varones y una de cada 40 en mujeres son atribuibles al tabaco. La primera causa de muerte atribuible al tabaco en la población mayor de 35 años es el cáncer de pulmón (26,5%), seguida de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (20,9%), la cardiopatía isquémica (12,8%) y la enfermedad cerebrovascular (9,2%) (fig. 3). Hay que considerar que el 31,2% del total de muertes atribuibles al tabaco su-

cede en sujetos con menos de 65 años, por lo tanto, una de cada 3 muertes ocasionadas por fumar se presenta de forma prematura. Con una mortalidad atribuible al tabaco superior a 50.000 personas anuales (alrededor de 140 personas por día), el tabaco constituye uno de los problemas más relevantes de salud pública en España. En 1998, el tabaco fue la causa de 7.116 muertes por cardiopatía isquémica y 5.103 por enfermedad cerebrovascular⁵. El tabaco es en nuestro medio el principal factor de riesgo evitable para la enfermedad coronaria. Actualmente, en España, la prevalencia del hábito tabáquico en pacientes con infarto agudo de miocardio es del 35,4% (44,0% en varones y 9,5% en mujeres)⁶ y en torno al 32% en pacientes con angina de pecho⁷.

Por otro lado, los costes generados por el tabaquismo son muy elevados; estimaciones recientes apuntan a que el coste de las enfermedades asociadas al tabaquismo en la sanidad pública española asciende a más de 3.645 millones de euros anuales⁸.

Consumo de tabaco en los profesionales sanitarios españoles

Históricamente, la prevalencia del tabaquismo ha sido elevada entre los profesionales sanitarios españoles. Aunque, por fortuna, esta situación ha ido remitiendo con el paso del tiempo, nuestro país presenta aún una alta prevalencia de tabaquismo en profesionales sanitarios (el 35% de los médicos y alrededor del 40% del personal de enfermería). Por especialidades, los neumólogos y los médicos de atención primaria presentan las tasas más bajas (16 y 21%, respectivamente). Se calcula que el 30,5% de los cardiólogos de nuestro país son fumadores (fig. 4). De manera general, nuestros médicos, junto con los italianos (38%), presentan las tasas de prevalencia de tabaquismo más elevadas de Europa, muy alejadas de las del Reino Unido (alrededor del 10%) e incluso de la media europea (alrededor del 30%). Esta elevada presencia de sanitarios fumadores produce una importante distorsión del modelo social que el personal sanitario representa para la población general. Por otro lado, se ha demostrado ampliamente que las actitudes del profesional sanitario fumador frente al tabaquismo suelen ser más permisivas que las de los no fumadores. Llama la atención, por ejemplo, que el 10% de los médicos de Cataluña o el 17% de los médicos de atención primaria de Galicia reconocen fumar delante de sus pacientes. En general, el registro de hábitos tóxicos en la historia clínica es sólo de alrededor del 50%⁹. En las historias de los pacientes ingresados por infarto agudo de miocardio aparece recogido

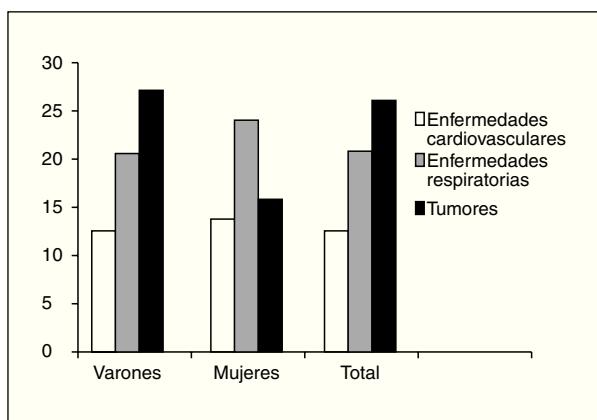


Figura 3. Mortalidad atribuible al tabaco en España por categoría diagnóstica y sexo en 1998 (adaptado de Banegas JR et al⁵).

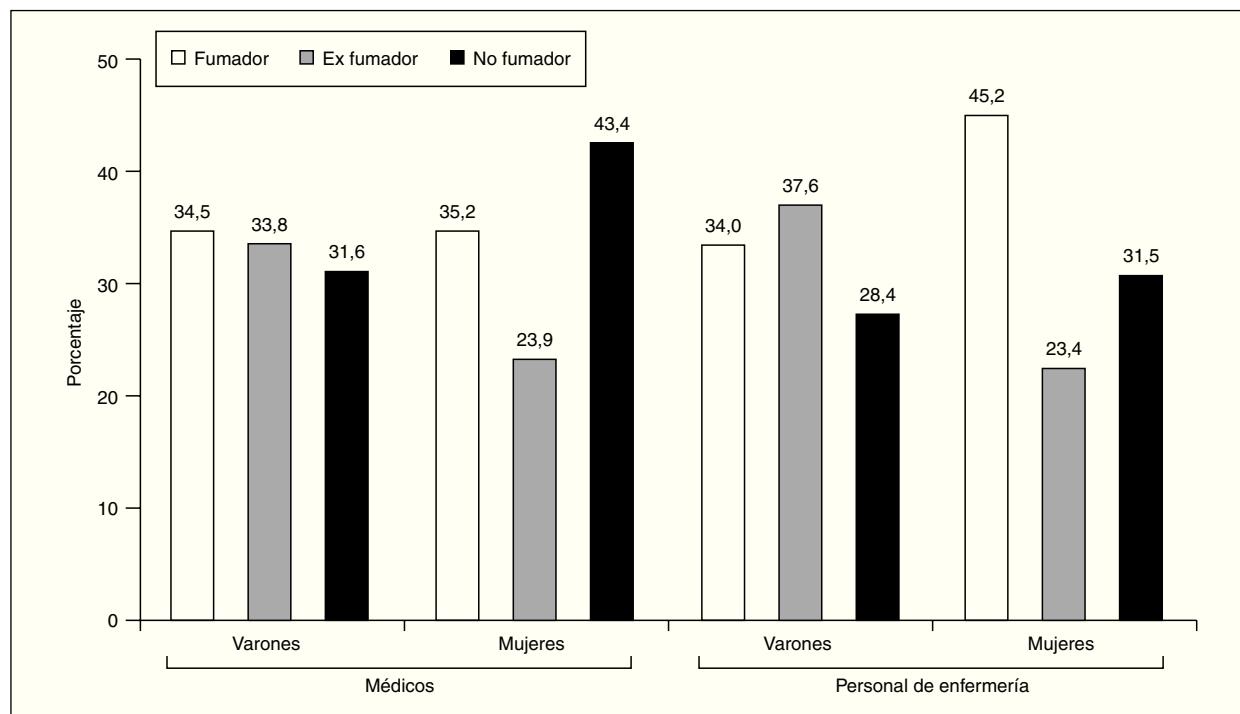


Figura 4. Prevalencia del consumo de tabaco en el personal sanitario español según el sexo y el nivel profesional (adaptada de Gil López E, et al⁹).

el antecedente de tabaquismo en el 89,2%, frente a un 97,9% en el caso de la dislipemia¹⁰. En un reciente estudio realizado en 9 países europeos, entre los que figuraba España, en pacientes coronarios que requirieron hospitalización se comprobó que en un 20% no constaba el consumo de tabaco y que en un 35% de los casos no había registros del consumo en las visitas y controles de seguimiento¹¹. El 7,9% de los cardiólogos y neumólogos y hasta un 12,5% del resto de los especialistas reconocen no preguntar a sus pacientes acerca de su hábito tabáquico cuando acuden por primera vez a la consulta (fig. 5). En 1990, en una encuesta que evaluaba la opinión de los sanitarios acerca de la función modelica que debe desempeñar el personal sanitario respecto al tabaquismo se pudo observar que el 41% la consideraba de escasa importancia y hasta un 21% la catalogaba como nula. Por otro lado, el porcentaje de médicos que activamente dan consejos antitabáquico a sus pacientes asintomáticos en relación con el tabaco es alrededor del 65%, excepto los neumólogos, el 87% de los cuales declaran que siempre aconsejan el abandono del tabaco a sus pacientes. Este porcentaje decrece según el médico sea no fumador, ex fumador o fumador activo, y parece que el grado de ac-

titud es menor a medida que aumenta la edad del profesional¹².

El tabaco como factor de riesgo cardiovascular

Los primeros hitos en la demostración de una relación significativa entre tabaco y enfermedad cardiovascular datan de la primera mitad del siglo XX, aunque los primeros estudios prospectivos (Minnesota Business Men Study y el Framingham Study) no se publicaron hasta el último tercio del siglo¹³. El estudio de Framingham estableció que por cada 10 cigarrillos consumidos diarios se producía un incremento del 18% en la mortalidad masculina y del 31% en las mujeres¹⁴. Hay que destacar los estudios de Doll y Peto, que demostraron que los fumadores de menos de 70 años tenían el doble de riesgo de muerte respecto a los no fumadores y de 5 veces más en los mayores de 70 años, lo que significaría que entre la mitad y un tercio de las muertes en fumadores se deberían directamente al tabaco^{15,16}. Con posterioridad, el tabaco se ha considerado como uno de los factores de riesgo cardiovascular independiente, junto con la hipertensión arterial, los valores elevados de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), los valores bajos de colesterol unido

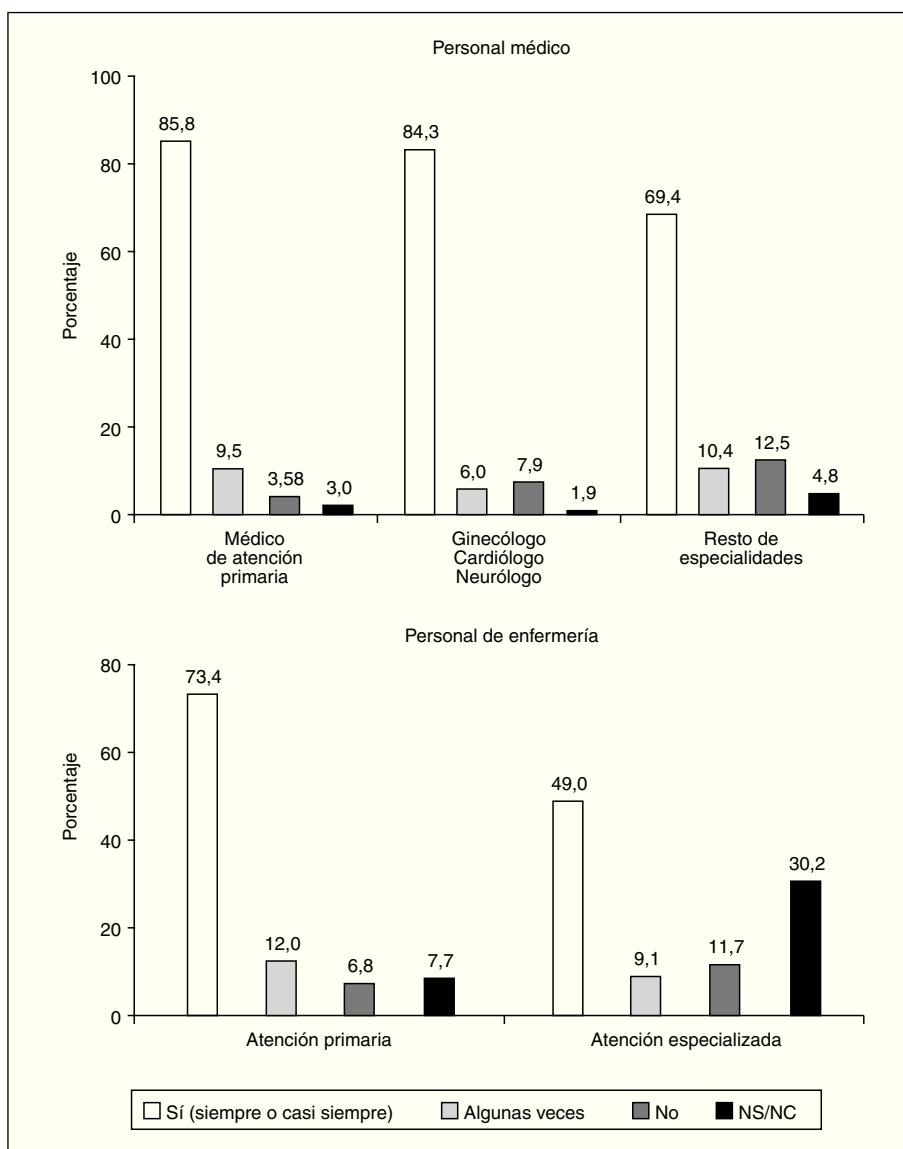


Figura 5. Proporción de personal sanitario español que pregunta a sus pacientes acerca de su hábito tabáquico cuando acuden por primera vez a la consulta, según el nivel profesional, el nivel asistencial y la especialidad (adaptada de Gil López E, et al⁹).

a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la diabetes mellitus y la edad avanzada¹⁷.

El Informe del Surgeon General presentó datos definitivos obtenidos en estudios observacionales de seguimiento y de casos y controles que indicaban que el tabaquismo aumentaba la mortalidad cardiovascular en un 50% y elevaba a aproximadamente al doble la incidencia de enfermedad cardiovascular¹⁸. Es importante señalar que hay una relación lineal entre el riesgo cardiovascular y el número de cigarrillos consumidos, de manera que el riesgo relativo se aproxima a 5,5 para los episodios cardiovasculares mortales en los fumadores intensos en comparación con los no fumadores. Un

fumador medio fallece 3 años antes que un no fumador y una persona con otros factores de riesgo cardiovascular fallece de 10 a 15 años antes si fuma¹⁹.

El Nurses' Health Study demostró que el riesgo relativo de coronariopatía era de 2,1 para las mujeres fumadoras de 1-14 cigarrillos diarios, de 4,2 para las fumadoras de 15 a 24 cigarrillos diarios y de 6,0 para las fumadoras de más de 25 cigarrillos diarios respecto a las no fumadoras²⁰. El tabaco causa el 64% de los casos de infarto de miocardio o muerte súbita en la mujer, frente al 45% por hipertensión o al 13% por diabetes²¹. La mujer presenta un umbral de susceptibilidad menor a los efectos

cardiovasculares del tabaco. En las mujeres fumadoras, incluidas las mujeres premenopáusicas, el riesgo de infarto de miocardio es 3 veces superior respecto al de los varones y la mortalidad tras un infarto es superior en la mujer fumadora²².

En los últimos años se ha podido demostrar igualmente que el consumo de cigarrillos bajos en nicotina aumenta el riesgo cardiovascular. Un estudio epidemiológico con un seguimiento de más 100.000 varones durante 12 años demostró que el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular aumentó en un 40% en los fumadores de tabaco bajo en nicotina²³. Así mismo, se ha podido demostrar que el consumo de cigarros puros y pipa aumenta el riesgo cardiovascular²⁴.

Un reciente estudio ha demostrado que fumar una cantidad tan pequeña como 3-5 g/día de tabaco o incluso no inhalar el humo se asocia a un mayor riesgo de infarto de miocardio y un aumento de la mortalidad por todas las causas, sobre todo en mujeres²⁵. En un metaanálisis en el que se incluyeron 18 estudios epidemiológicos sobre el tabaquismo pasivo se estimó que el aumento del riesgo de enfermedad coronaria era del 25%, tanto en varones como en mujeres e igualmente tanto en los no fumadores expuestos en el hogar como en los expuestos en el lugar de trabajo. Se encontró, además, una relación significativa dosis-respuesta, con un incremento de riesgo del 23% para los expuestos al humo de 1 a 19 cigarrillos/día frente al 31% de los expuestos pasivamente al humo de más de 20 cigarrillos/día²⁶. Se calcula que el tabaquismo pasivo causa casi 40.000 muertes anuales en Estados Unidos por enfermedad cardiovascular, y constituye la tercera causa de mortalidad evitable en este país. Se ha encontrado una correlación significativa entre los valores séricos de nicotina y la presencia de enfermedad coronaria entre fumadores pasivos²⁷. Por otro lado, se ha demostrado que los efectos adversos cardiovasculares ya se dejan sentir desde la infancia, observándose que el tabaquismo pasivo se relaciona con valores séricos más bajos de cHDL en los niños²⁸.

Igualmente, se ha podido demostrar que el abandono del hábito tabáquico conlleva una reducción significativa del riesgo cardiovascular, llegando en 2-3 años a niveles de riesgo similares a los de la población no fumadora, aunque ya hay efectos significativos a partir del primer año²⁹. El estudio Whitehall demostró que la suspensión del tabaco, como única intervención, producía una reducción del 19% de la mortalidad coronaria³⁰. La mortalidad a los 5 años tras un infarto de miocardio es del 12-21% en no fumadores frente al 22-47% en pa-

cientes fumadores. En pacientes con enfermedad cardíaca que dejan de fumar se aprecia un rápido descenso de la incidencia de acontecimientos coronarios y una disminución de la sintomatología de la enfermedad arteriosclerótica. Un metaanálisis demostró que el abandono del tabaco tras un episodio coronario se asocia a una reducción del 38% de la mortalidad y del 43% de episodios coronarios no fatales respecto a los de los que seguían fumando¹¹. Un reciente estudio realizado en la población española demuestra que el mantenimiento del tabaquismo después de un infarto se asocia con un riesgo triple de padecer otro infarto respecto al de los pacientes que dejan de fumar, y que el abandono del hábito tabáquico equipara el riesgo al de los no fumadores antes del primer infarto³¹. Se considera que en el grupo de fumadores con cardiopatía isquémica, dejar de fumar es más beneficioso en la disminución de la mortalidad que el tratamiento con bloqueadores beta, la cirugía de revascularización o la angioplastia coronaria. De forma global, abandonar el consumo de tabaco es la medida que más contribuye a la disminución de la mortalidad cardiovascular³².

Es sabido que la edad de los fumadores con enfermedad coronaria significativa es unos 10 años menor que entre los no fumadores y con un grado de aterosclerosis menos avanzado, aunque con un mayor número de arterias afectadas. El tabaquismo adelanta la edad de presentación de la cardiopatía isquémica más en las mujeres que en los varones y todavía no queda claro si está en relación con la edad más temprana de menopausia en las mujeres fumadoras³³.

Se ha encontrado que el tabaco es predictor de muerte súbita³⁴. Se ha observado que el 75% de los casos de muerte súbita debido a trombosis coronaria se da en fumadores y que el tabaco tiene un importante papel proarritmogénico³⁵. Los supervivientes de una parada cardíaca que continúan fumando tienen más recurrencias que los que abandonan el tabaco (27 y 19%, respectivamente). En estudios a corto y largo plazo se ha demostrado que, tras un infarto de miocardio, los que continúan fumando presentaron 4 veces más recurrencias que los que dejaron el tabaco. El riesgo de muerte tras un infarto de miocardio de los que continúan fumando es entre el 22 y el 47% más elevado que el de los que abandonan el hábito tabáquico³⁶. Igualmente, es conocido que los pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica que siguen fumando presentan un incremento ajustado del 75% en la mortalidad de origen cardíaco, así como una mayor necesidad de

nueva revascularización³⁷. De igual modo, los pacientes que tras una angioplastia coronaria siguen fumando ven limitada su supervivencia y calidad de vida³⁸.

A pesar de que queda claro que los fumadores tienen más riesgo de presentar episodios coronarios, se ha descrito el hecho que los fumadores que presentan un infarto agudo de miocardio y llegan al hospital presentan una menor mortalidad que los no fumadores. Esta paradoja puede ser explicada, en primer lugar, por el hecho de que los pacientes fumadores que sufren un infarto de miocardio son más jóvenes y presentan menor comorbilidad que los pacientes no fumadores. En segundo lugar, si se analiza la mortalidad total, incluida la extra-hospitalaria, las diferencias desaparecen, ya que los pacientes fumadores tienen un mayor riesgo de muerte súbita extrahospitalaria. Y, por último, en los pacientes fumadores con síndrome coronario agudo hay un componente más trombótico que aterogénico, lo que puede influir en el resultado de la terapia fibrinolítica y en el pronóstico del acontecimiento coronario³⁹.

Tabaco y accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica

El tabaquismo es un factor de riesgo independiente de accidente cerebrovascular hemorrágico y trombótico, con un riesgo entre 1,4 y 5,7 veces más elevado que las personas que nunca han fumado; la magnitud de este efecto es directamente proporcional a la cantidad de cigarrillos fumados⁴⁰. Se ha demostrado que el tabaco por sí solo reduce la perfusión cerebral y acelera el proceso natural de envejecimiento vascular asociado a la edad⁴¹. El cese del tabaquismo disminuye el riesgo de acontecimientos cerebrovasculares, igualándose al de los no fumadores en 5 años con un mayor beneficio en los pacientes hipertensos⁴².

La vasculopatía periférica ocurre de 2 a 5 veces más en los fumadores que en los no fumadores y el tabaco se considera el factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad vascular periférica. Se ha demostrado que el inicio del hábito tabáquico antes de los 17 años duplica el riesgo de enfermedad arterial oclusiva⁴³. El abandono del tabaco aumenta la proporción de injertos venosos permeables⁴⁴.

El tabaquismo se asocia a aterosclerosis extensa de la aorta y aumenta las tasas de mortalidad por rotura de aneurisma aórtico torácico y abdominal. La interrupción del tabaquismo demuestra una reducción en la mortalidad por aneurisma de un 50%⁴⁵.

Bases biológicas del tabaquismo como factor de riesgo cardiovascular (fig. 6)

En el humo del tabaco hay más de 4.000 sustancias, muchas de ellas tóxicas o con efecto carcinogénico. Con la aspiración del cigarrillo, la temperatura de combustión llega a unos 900 °C y se genera la corriente principal del humo que contiene numerosas sustancias vaporizadas junto con partículas mayores y radicales libres⁴⁶. El monóxido de carbono constituye alrededor del 5% del humo del tabaco y forma carboxihemoglobina, que disminuye la capacidad transportadora de oxígeno y el umbral de isquemia de los tejidos. Por otro lado, la nicotina (de 50 a 150 µg por inhalación) produce la liberación de noradrenalina y un aumento de la adrenalina, con un incremento de la presión arterial y de las resistencias periféricas⁴⁷. El tabaco inhalado altera la función endotelial, disminuye el flujo coronario y desencadena vasospasmo coronario con reducciones de la luz de los vasos coronarios de hasta el 40%. Se ha observado la presencia de espasmo arterial coronario después de fumar sólo un cigarrillo, sobre todo en los vasos afectados por aterosclerosis. También se produce una disminución de la distensibilidad vascular, que se traduce en un aumento de la rigidez de la pared arterial que favorece la rotura y la trombosis de la placa aterosclerótica⁴⁸. Fumar tan sólo 2 cigarrillos puede multiplicar por 100 la actividad plaquetaria y condicionar el aumento de otras sustancias protrombóticas, como el fibrinógeno, el tromboxano A₂ y B₂, el factor plaquetario, factor VII, factor XIIa y la betatromboglobulina, así como provocar la disminución de factores antitrombóticos, como el activador tisular endógeno del plasminógeno. Además, el tabaco produce policitemia reactiva por hipoxemia, lo que contribuye al aumento de la viscosidad sanguínea⁴⁹. Por otro lado, el paso de partículas relativamente grandes por el epitelio pulmonar desencadena una respuesta proinflamatoria a través de la activación del C1 y C3 de la vía del complemento y mediadores de la inflamación de las células mastocitarias. La respuesta inmunitaria probablemente desempeñe un papel importante en los efectos tóxicos del tabaco y en su variabilidad interindividual⁵⁰.

También es conocido que los fumadores presentan un perfil lipídico más aterogénico comparado con el de los no fumadores: valores más elevados de triglicéridos, colesterol total y cLDL y valores más bajos de cHDL y apoproteína A-1⁵¹. Finalmente, el tabaco aumenta el estrés oxidativo, en parte al hacer a las LDL más susceptibles a la oxidación, probablemente al inhibir la actividad de la parao-

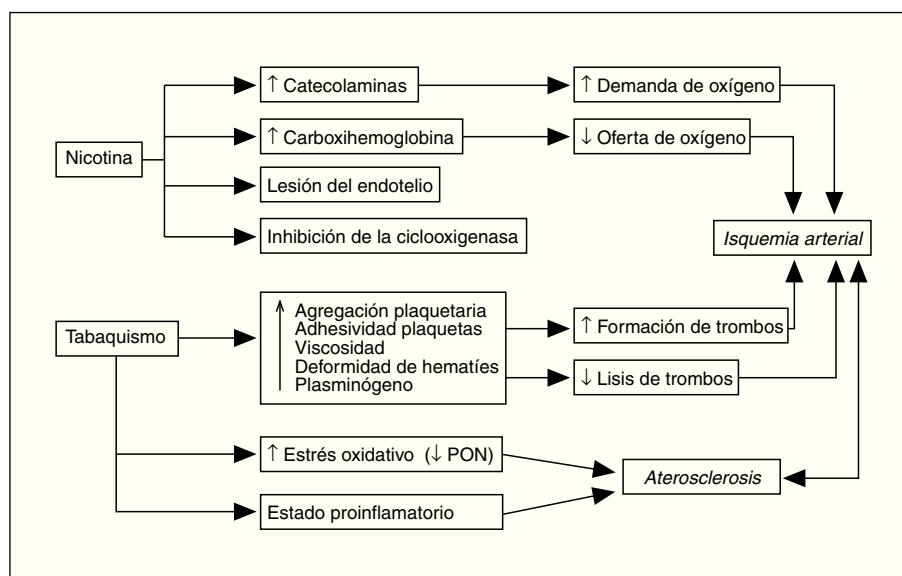


Figura 6. Fisiopatología cardiovascular del tabaquismo (adaptada de Wickramatilleke et al⁴⁷, Celermajer et al⁴⁸, Newby et al⁴⁹ y Stafford et al⁵⁰).

xonasa, enzima que protege a las lipoproteínas de la peroxidación. Estos cambios se detectan ya con tan sólo 6 cigarrillos diarios⁵².

Todas estas acciones explican en buena parte el efecto del tabaco en el aumento del riesgo cardiovascular. Sin embargo, hay una considerable variabilidad interindividual frente los efectos del tabaco, lo que apunta a una base genética que modula la susceptibilidad al efecto del tabaco⁵³.

El tabaco y otros factores de riesgo cardiovascular

El efecto sinérgico del tabaco con los demás factores de riesgo está bien establecido. El tabaquismo amplifica el efecto de los demás factores de riesgo cardiovascular acelerando el desarrollo de la aterosclerosis e influyendo en la precipitación del síndrome coronario agudo. Este hecho fue cuantificado en el Framingham Heart Study, en el que se observó un incremento del riesgo coronario de hasta 4 veces cuando se combinaba tabaquismo e hipertensión arterial, y de 6 veces si coexistían dislipemia y hábito tabáquico. La presencia simultánea de hipertensión y dislipemia aumentó 6 veces el riesgo cardiovascular en los sujetos fumadores. Los fumadores con la presión arterial sistólica y el colesterol total en el quintil superior tenían una mortalidad coronaria 20 veces mayor que los no fumadores con presión arterial sistólica y colesterol en el quintil inferior⁵⁴. Por otro lado, se ha demostrado que en personas sanas, la coexistencia de colesterol total < 200 mg/dl, una presión arterial < 120/89 mmHg y la ausencia de hábito tabá-

quico produce una disminución en la mortalidad coronaria de hasta el 90%, y del 50% de la mortalidad total⁵⁵.

Tabaco e hipertensión arterial. La nicotina, el cadmio y otras sustancias del tabaco producen una estimulación de las vías simpaticomiméticas y una descarga adrenérgica desde las glándulas suprarrenales, tejidos cromafines e hipotálamo, lo que ocasiona una vasoconstricción arterial, el aumento de la frecuencia cardíaca, del inotropismo cardíaco, del gasto cardíaco y, por tanto, de la presión arterial sistólica y diastólica. Los estudios de monitorización de 24 horas de la presión arterial en fumadores han demostrado elevaciones de la presión arterial coincidiendo con el consumo de cigarrillos, lo cual eleva repetidamente la presión arterial dando lugar a una presión arterial media elevada⁵⁶.

El fumador hipertenso está más expuesto al desarrollo de complicaciones hipertensivas en órganos diana, como la hipertensión vasculorrenal o la hipertensión arterial maligna, secundaria a los repetidos espasmos vasculares provocados por la nicotina⁵⁷.

Por otro lado, el tabaco puede reducir la acción de ciertos fármacos antihipertensivos al disminuir la absorción, aumentar la depuración plasmática e inducir el citocromo P450. Este efecto es especialmente importante para los bloqueadores beta, sobre todo para el propranolol⁵⁸.

Tabaco y colesterol. El tabaco disminuye la concentración de lipoproteínas de alta densidad, au-

menta los valores de las de baja densidad, del colesterol total, del colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad, de los triglicéridos y de los ácidos grasos libres, y favorece, como ya se ha dicho, la oxidación lipídica⁵⁹.

Tabaco, insulinoresistencia y diabetes. El tabaco aumenta los valores de insulina y glucosa como respuesta aguda al estrés o bien a través de la liberación de hormonas suprarrenales, por lo que empeora el control metabólico de la diabetes. También, aunque los resultados son contradictorios, el tabaco parece aumentar la resistencia a la insulina de forma proporcional a la intensidad de su consumo. Diversos estudios epidemiológicos de cohorte han demostrado que el tabaco se asocia con un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, con un riesgo relativo de 1,5 a 3,0⁶⁰. Por otro lado, provoca un estado proinflamatorio y prooxidativo que, junto con su efecto procoagulante, incrementa el riesgo cardiovascular de forma notable en los diabéticos. El estudio Cigarette Smoking in the Multiple Risk Factor Intervention Trial demostró que al aumentar de grado de tabaquismo, el riesgo de muerte cardiovascular entre los pacientes diabéticos era 3-4 veces mayor que en los no diabéticos⁶¹.

El uso sustitutivo de nicotina puede ir acompañado también de cierto grado de resistencia a la insulina, aunque si la ganancia de peso no es muy importante tras el abandono del hábito tabáquico, pasado un tiempo se recupera progresivamente la sensibilidad a la acción de la insulina⁶⁰.

En la actualidad se considera que la diabetes es una enfermedad vascular en sí misma, por lo que algunos autores proponen aplicar criterios de prevención secundaria incluso en pacientes asintomáticos. Por este motivo, es especialmente importante evitar el hábito tabáquico en los pacientes diabéticos⁶².

Tabaco y obesidad. El peso y el índice de masa corporal de los fumadores suele ser inferior al de los no fumadores debido al efecto directo de la nicotina sobre el apetito⁶³. Por lo general, al año del abandono del tabaco se ganan entre 2 y 8 kg de peso. Este aumento no modifica de forma relevante la presión arterial, el colesterol total y la glucemia, por lo que el efecto neto resultante sobre el riesgo cardiovascular es beneficioso⁶⁴.

Tabaco y actividad física. El hábito tabáquico influye negativamente en la realización de actividad física al disminuir la tolerancia al ejercicio físico, la resistencia a la fatiga, la masa muscular, la ventilación/minuto y favorecer el broncospasmo⁶⁵.

Tabaco y factores protrombóticos. El tabaco aumenta la viscosidad plasmática, los valores sanguíneos de fibrinógeno y de factor VII, y reduce la concentración tisular del plasminógeno, de las proteínas C y S y activa el factor XII de la coagulación⁵⁴, así como el activador endógeno del plasminógeno⁴⁹.

Tabaco y dieta. El tabaquismo se asocia a ciertos hábitos dietéticos insanos que pueden contribuir a aumentar el riesgo de determinadas enfermedades, como la cardiovascular, en sujetos fumadores frente a no fumadores. El consumo importante de tabaco se asocia a una ingesta importante de alcohol y, por otro lado, a una dieta pobre en antioxidantes y en fibra y rica en grasas saturadas⁶⁶. Es interesante destacar que en un estudio en población mediterránea de la provincia de Girona se observó que los participantes ex fumadores presentaban una mayor ingesta de vitaminas C y E, y de betacaroteno en comparación con los fumadores activos, lo que reflejaría que el abandono del hábito tabáquico se acompaña de cambios saludables en los hábitos dietéticos. En este mismo estudio, los individuos fumadores, incluso con consumo elevado, presentaban ingestas de vitamina C 2 veces superiores a las recomendadas, aunque siempre inferiores a las de los no fumadores o ex fumadores⁶³. Este hecho podría explicar, en parte, la baja incidencia de enfermedad coronaria a pesar de la elevada frecuencia de factores de riesgo cardiovascular, incluido el tabaquismo, en la población de Girona⁶⁷.

Tabaco y susceptibilidad genética. Aunque actualmente no hay duda de la relación del tabaco con la enfermedad coronaria, cada vez se dispone de más evidencias de que hay una susceptibilidad individual a la exposición al tabaco y a sus efectos que se encuentra genéticamente determinada.

Se ha estudiado la relación entre el polimorfismo de la enzima glutatión-S-tranferasa y el efecto tóxico del humo del tabaco, y se encontró que la presencia de la forma GSTT1 multiplica por 3 el riesgo de enfermedad coronaria asociada al consumo de cigarrillos. Por el contrario, los sujetos fumadores portadores del genotipo GSTM1 tendrían un menor riesgo cardiovascular⁶⁸.

Los fumadores homocigotos GG para la metionina sintetasa presentan enfermedad coronaria más grave que los fumadores portadores de otros genotipos de la misma enzima⁶⁹.

Los sujetos fumadores portadores del genotipo H+H+ de la lipoproteinlipasa presentaban los valo-

res más elevados de triglicéridos sanguíneos y los más bajos de cHDL. Este hecho se observó sobre todo en fumadores sedentarios, con un gasto energético inferior a 291 cal/día. Por otro lado, se constata que la práctica de ejercicio físico regular en fumadores con el genotipo H+H+ mejora el perfil lipídico. La presencia del alelo H- se asoció a un perfil lipídico protector, incluso en presencia de un factor ambiental adverso como el tabaco⁷⁰. Se han descrito interacciones del tabaco con otras mutaciones del gen de la lipoproteinlipasa, como la sustitución de aspargina por ácido aspártico en la posición 9, cuyos portadores presentan un riesgo elevado de enfermedad coronaria, sobre todo en varones⁷¹. Una posible explicación a esta interacción entre genotipo, valores lipídicos y hábito tabáquico es la observación de que la nicotina puede inducir cambios en la señal de transducción y modificar los niveles de expresión genética en las células endoteliales⁷². Es probable que el tabaco provoque una inhibición de la expresión del gen de la lipoproteinlipasa, especialmente en homocigotos para el alelo H⁺⁷⁰.

Otros polimorfismos que hacen más sensibles a los pacientes portadores a los efectos cardiovasculares del tabaco son el polimorfismo del receptor de la vitamina D⁷³, el de la proteína p53⁷⁴ y el polimorfismo 4a/b de la sintetasa endotelial de óxido nítrico⁷⁵.

En el San Antonio Family Heart Study se observó que, entre los fumadores, las características genéticas causaban el 80% de las variaciones del total de estado oxidativo, frente a un 26% en los no fumadores, señalando que el tabaco podría inducir la expresión de genes prooxidativos⁷⁶. Es muy probable que polimorfismos genéticos en la posición 463 del gen de la mieloperoxidasa puedan explicar en gran parte las diferencias genéticas en el estado antioxidante en los fumadores⁷⁷.

Otro punto interesante en el estudio de interacciones tabaco-genes es la vía de la trombogénesis y fibrinólisis. Así, por ejemplo, diferentes estudios han demostrado que la expresión del gen del B-fibrinógeno y, por tanto, los valores sanguíneos de fibrinógeno están influidos por el tabaco, sobre todo en varones⁷⁸.

Recientemente se ha señalado que diferentes polimorfismos genéticos del citocromo P450 2A6, implicados en el metabolismo de la nicotina, se pueden asociar a un menor riesgo de dependencia del hábito tabáquico⁷⁹.

Diagnóstico del tabaquismo en nuestro medio

El tabaquismo se considera una enfermedad adictiva crónica, susceptible de recibir diferentes

tipos de tratamiento, que se asocia a una importante vulnerabilidad a la recaída⁸⁰. Es, por tanto, importante definir parámetros clínicos y analíticos que lleven a establecer un correcto diagnóstico del tipo de tabaquismo que padece un determinado fumador y, de esta forma, conseguir pautar el tratamiento con mayores posibilidades de éxito para ese fumador. Dada la magnitud del problema del tabaquismo, sería necesaria una mayor concienciación y coordinación para generalizar la aplicación de protocolos diagnósticos y terapéuticos del tabaquismo en todos los niveles asistenciales y por cualquier tipo de profesional sanitario. El papel de los profesionales sanitarios en la prevención del tabaquismo se puede resumir, en líneas generales, en abordar, evaluar, aconsejar, asistir y organizar el seguimiento.

A la hora de valorar el papel del tabaco como factor de riesgo de enfermedad, ya sea cardiovascular, pulmonar o neoplásica, se debe recoger en la historia clínica el llamado conjunto mínimo de datos diagnósticos en el fumador (CMDF), según las recomendaciones del Documento de Consenso en el Abordaje Diagnóstico y Terapéutico del Tabaquismo⁸¹. Este CMDF debe incluir la cantidad de tabaco consumido (número paquetes/año) y el tiempo transcurrido como fumador (años de fumador x cigarrillos/día/20). Otros datos a considerar son los de la fase de abandono. Ésta se definen como: precontemplación (no se ha planteado el abandono), contemplación (se ha planteado el abandono del tabaco en los próximos 6 meses), preparación (intención de abandono en el próximo mes), acción y mantenimiento⁸². Es igualmente importante incluir datos relacionados con la motivación para el abandono del tabaco (realizando la pregunta directamente y observando la actitud), el grado de dependencia física para la nicotina medido por el test de 6 preguntas de respuesta múltiple de Fagerström⁸³, así como los intentos previos de abandono y los motivos de recaída. Es importante destacar que la cumplimentación completa de este protocolo por parte de un profesional sanitario mínimamente entrenado no ocupa más de 5 min y que proporciona una útil información en la valoración global del riesgo del paciente.

La intensidad del tabaquismo en un determinado individuo puede valorarse mediante la medición de los valores de monóxido de carbono en el aire espirado por cooximetría, que es una técnica sencilla e incruenta⁸⁴. Se ha descrito que los fumadores con valores más altos de monóxido de carbono en el aire espirado desarrollan enfermedades relacionadas con el tabaco, como la cardiovascular, con ma-

yor probabilidad que los que tienen valores más bajos. La utilización de la cooximetría no sólo proporciona una importante información clínica, sino que también permite al fumador tener un mejor conocimiento del daño que el tabaquismo le está provocando, lo que podría actuar como motivación para dejar de fumar⁸⁵. Probablemente, la generalización en la incorporación en la historia clínica del CMDF y el uso de la cooximetría ayudarían a optimizar la valoración global del riesgo cardiovascular, así como la rehabilitación del paciente coronario.

En principio, todos los fumadores están sometidos a un mayor riesgo cardiovascular, con independencia del grado de consumo. No obstante, los que mayor intensidad presentan en su grado de tabaquismo y que, además, padecen otros factores de riesgo cardiovascular son los que tienen mayor probabilidad de un acontecimiento cardiovascular. En general, se puede considerar que los fumadores con un índice de 5 paquetes/año o menos y que tienen menos de 15 partes por millón de monóxido de carbono en aire espirado pueden considerarse como fumadores con un grado leve de tabaquismo, y los fumadores de más de 15 paquetes/año y 25 o más partes por millón de monóxido de carbono en aire espirado deben considerarse como un grado intenso de tabaquismo⁸⁵.

Por otro lado, hay que señalar nuevamente la susceptibilidad individual a los efectos nocivos del tabaco secundario a la variabilidad genética.

Abordaje terapéutico del tabaquismo

Las encuestas a los fumadores indican que alrededor del 70% desearía dejar de fumar. Es importante señalar que la simple recomendación de un médico para dejar de fumar ha demostrado que duplica el porcentaje espontáneo de abandono del tabaquismo. Esos porcentajes de abandono pueden mejorar con la adición de materiales de autoayuda, seguimiento específico, clases, determinación de los valores de monóxido de carbono en el aire espirado y seguimiento telefónico. En pacientes coronarios se observa una tasa de abandono del hábito tabáquico del 61% cuando hay una intervención por parte de los profesionales de la salud, frente a una tasa de abandono del 25-50% de forma espontánea¹¹.

El abordaje terapéutico de cada fumador debe basarse en sus características diagnósticas. Las líneas generales del tratamiento del tabaquismo se podrían resumir en:

- Consejo antitabáquico a todos los fumadores, independientemente de la fase en que se encuentren (grado de evidencia A)⁸⁶.

- Los fumadores con un alto consumo o con otros factores de riesgo cardiovascular en fase de precontemplación o contemplación deben recibir consejo médico, documentación escrita, apoyo psicológico y seguimiento cada 4 o 6 semanas (grado de evidencia A)⁸⁷.

- Los fumadores en fase de preparación deben recibir tratamiento con chicles o parches de nicotina. A los fumadores moderados y que consumen su primer cigarrillo después de 30 minutos de levantarse deben recomendarse chicles de 2 mg o su equivalente en parches de nicotina. A los fumadores intensos o que consumen su primer cigarrillo en los primeros 30 minutos después de levantarse se les debe recomendar chicles de 4 mg o dosis equivalentes en parches de nicotina (evidencia A). En pacientes con una gran dependencia estaría recomendada la utilización de un aerosol nasal de nicotina (2-3 mg/h mientras esté despierto, durante 3 meses). Debe considerarse también el uso combinado de terapia sustitutiva de nicotina y bupropión⁸⁸. Dado que no se ha establecido totalmente la seguridad del empleo de sustitutivos de la nicotina en el período inmediato después de un infarto de miocardio, es prudente esperar a que pase la fase aguda del acontecimiento coronario e iniciarlos a dosis más bajas⁸⁹.

Las circunstancias que recomiendan la derivación de un sujeto fumador a las unidades especializadas de tabaquismo son: fumadores con cardiopatía isquémica de menos de 8 semanas de evolución, con arritmias cardíacas o hipertensión no controladas, con cardiopatía isquémica no controlada, fumadores que han realizado en el pasado serios intentos de abandono del tabaco y que fueron correctamente tratados y que, a pesar de ello, siguen fumando, fumadores de alto riesgo con enfermedades psiquiátricas y fumadoras embarazadas o en período de lactancia. Todos los fumadores que no cumplen estos criterios pueden ser tratados en las consultas, ya sean en el ámbito de la atención primaria u hospitalario⁸⁸. Desafortunadamente, la realidad de nuestra práctica clínica diaria dista mucho de permitir una aplicación equitativa de estas evidencias⁹⁰.

El hecho de que empecemos a conocer los marcadores genéticos de susceptibilidad a la enfermedad coronaria secundaria a la exposición al tabaco abre el campo para detectar a los individuos con un elevado riesgo cardiovascular si adquieren el hábito tabáquico y, por tanto, a los que se beneficiarían en un mayor grado de terapias de deshabituación intensivas y en los que sería especialmente importante evitar que inicien el consumo. El uso

de análisis genéticos permitiría seleccionar a los individuos de alto riesgo y optimizar la utilización de recursos sanitarios, como las unidades especializadas de tabaquismo integradas dentro del programa de rehabilitación cardíaca. Sin embargo, aún estamos bastante lejos de poder aplicar en la práctica clínica estas estrategias de cribado.

Es de especial importancia realizar un seguimiento del paciente que ha abandonado el tabaco, tanto desde la consulta como telefónicamente, dado el alto índice de recaídas. En líneas generales, casi el 65% de los que dejan de fumar recaen en los primeros 3 meses, un 75% en los primeros 6 meses y un 78% en el primer año⁹¹. Los porcentajes de abstinencia al año cuando se realiza un consejo antitabáquico sistemático y un seguimiento del proceso de deshabituación y tratamiento farmacológico pueden alcanzar el 40% en la población general y el 79% tras un acontecimiento coronario⁸⁶. El estudio de Van Berkel et al⁹⁰ mostró que el 50% de los pacientes coronarios inicialmente fumadores continuaba fumando o había recaído a los 3 meses del síndrome coronario agudo. Los que consiguen abandonar el tabaco durante 1-2 años tienen un riesgo de recaída posterior alrededor del 16%. Sólo un 4% de los fumadores mantiene la abstinencia sin ninguna recaída; no obstante, la probabilidad de abstinencia exitosa aumenta con cada intento. La mayoría de los estudios sugiere que se necesita un promedio de 3 o 4 intentos para mantener la abstinencia. Los factores que favorecen la recaída son el estrés personal, los cambios negativos del estado de ánimo, los síntomas intensos de supresión, el contacto con otros fumadores y el consumo de alcohol y cafeína. Es más probable que consigan abandonar el tabaco los pacientes de 65 a 75 años, varones, de raza blanca y con un nivel socioeconómico alto, así como las personas con pareja estable⁹².

Es importante que el paciente reciba información sobre el posible aumento de peso tras el abandono del tabaco y la necesidad de practicar ejercicio físico regular para minimizarlo, aunque probablemente sea necesario "permitir" aumentos ligeros de peso, en torno a 2 kg, ya que desde el punto de vista de riesgo cardiovascular es superior el beneficio obtenido tras el abandono del tabaco que los prejuicios de un aumento de peso leve⁹¹.

Prevención del tabaquismo en nuestro medio

La reducción del consumo de tabaco es la medida de salud cardiovascular y global más eficaz que un país puede adoptar en su política sanitaria, por sus enormes repercusiones para la salud y la eco-

nomía. Se ha calculado, por ejemplo, que el efecto de la reducción del 1% en la prevalencia de tabaquismo en Estados Unidos conllevaría en el primer año 924 hospitalizados menos por infarto de miocardio, 538 hospitalizaciones menos por ictus y un ahorro de 44 millones de dólares; si se mantiene esta reducción del 1% durante 7 años, se observarían 63.840 hospitalizaciones menos por infarto, 34.261 hospitalizaciones menos por ictus y un ahorro de 3.200 millones de dólares⁹³. El consejo médico simple respecto al abandono del tabaco presenta una relación coste-beneficio (444 dólares por persona que deja de fumar y 750 dólares por cada año de vida salvado) mucho menor que el tratamiento de la hipertensión leve-moderada (24.000 dólares por año vida salvada), el tratamiento de la hipercolesterolemia (108.000 dólares por año de vida), el tratamiento con bloqueadores beta (23.000 dólares por año de vida) o la cirugía cardíaca de revascularización (alrededor de 30.000 dólares por año de vida)⁹⁴. Dejar de fumar puede ser uno de los medios más poderosos para mejorar el riesgo cardiovascular en todos los grupos de edad, y abandonar el tabaco es la medida más beneficiosa a la hora de reducir la mortalidad cardiovascular tras haber sufrido un acontecimiento coronario⁹⁵. Este hecho tiene especial importancia en las poblaciones mediterráneas, en las que sabemos que otros factores, como la dislipemia y la hipertensión, pueden tener una menor importancia patogénica en el desarrollo de la enfermedad arteriosclerótica respecto a las poblaciones del norte de Europa y, probablemente, el tabaquismo puede tener un papel patogénico más importante que en estas últimas⁹⁶.

En el movimiento de prevención del tabaquismo en España están implicadas las distintas administraciones, organizaciones profesionales y no gubernamentales, con intereses comunes pero con un problema histórico de dispersión de esfuerzos, aunque en los últimos años se están empezando a desarrollar políticas de integración. En este contexto, destaca la creación del Comité Nacional de Prevención del Tabaquismo en 1995 y la elaboración del Plan Nacional de Prevención y Control del Tabaquismo para el período 2003-2007, que suponen una oportunidad de establecer un marco común de actuación frente a uno de los principales problemas de salud pública y que representa la primera causa de enfermedad cardiovascular y muerte prevenible en nuestro país. Las prioridades definidas por el Comité Nacional de Prevención del Tabaquismo en el año 2000 son una política fiscal que lleve a precios más disuasorios, la regulación rigurosa de la promoción y la publicidad, la ampliación efectiva

de los espacios sin humo, la expansión de las iniciativas comunitarias de prevención, especialmente en los más jóvenes, la ayuda para los fumadores que quieren dejar de fumar, el desarrollo de acciones de información al público y la consolidación de una red para la prevención⁹⁷. Muy recientemente, los 192 estados miembros de la OMS han adoptado por unanimidad el primer convenio marco para el control del tabaco con el objetivo de reducir la morbimortalidad asociada al tabaquismo.

En la prevención del tabaquismo deben desempeñar un papel clave todos los profesionales sanitarios de los diferentes niveles asistenciales. Es fundamental, en primer lugar, favorecer la disminución de la prevalencia del tabaquismo en los profesionales sanitarios y, en segundo lugar, es clave formar a los profesionales sanitarios en la prevención, diagnóstico y tratamiento del tabaquismo. El tratamiento del hábito tabáquico debería tener un papel preponderante en el programa de rehabilitación cardíaca del enfermo coronario, iniciándose precozmente durante el ingreso hospitalario, mediante el consejo médico, clases, ayuda psicológica y material didáctico de autoayuda, y con un seguimiento posterior, tanto ambulatorio como hospitalario.

Conclusiones

El tabaquismo es la principal causa de muerte evitable en la zona mediterránea y su abandono es la medida más importante para mejorar el riesgo cardiovascular en todos los grupos de edad de la población. En los pacientes coronarios, el abandono del tabaco supone la medida más eficaz a la hora de disminuir la mortalidad de origen cardíaco y supone una importante disminución de nuevos acontecimientos cardíacos. Es necesario coordinar los diferentes sectores implicados en el movimiento de prevención del tabaquismo y es hora de que todos los profesionales sanitarios tomemos un papel activo en la prevención del hábito tabáquico en nuestro medio.

Bibliografía

- Forey B, Hamling J, Lee P, Wald N. International smoking statistics. Oxford: The Wolfson Institute of Preventive Medicine, 2002.
- Cavelaars AE, Kunst AE, Geurts JJ. Educational differences in smoking: international comparison. *BMJ* 2000;320:1102-7.
- Fernández E, Schiaffino A, García M, Saltó E, Villalbí JR, Borras JM. Prevalencia del consumo de tabaco en España entre 1945 y 1955. Reconstrucción a partir de las encuestas Nacionales de Salud. *Med Clin (Barc)* 2003;120:14-6.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Comparación de resultados ENSE 1987, 1993, 1995 y 1997. Salud de la población adulta (16 y más años). Madrid: Encuesta Nacional de Salud de España, 1999.
- Banegas JR, Díez L, Rodríguez-Artalejo F, González J, Graciani A, Villar F. Mortalidad atribuible al tabaquismo en España en 1998. *Med Clin (Barc)* 2001;117:692-4.
- Marrugat J, Sala J, Masia R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. RESCATE Investigators. Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempo de Espera. *JAMA* 1998;280:1405-9.
- Fiol M, Cabades A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G, et al. Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda). *Rev Esp Cardiol* 2001;54:443-52.
- González-Enríquez J, Salvador-Llivina T, López-Nicolas A, Antón de las Heras E, Musi A, Fernández E, et al. Morbilidad, mortalidad y costes sanitarios evitables mediante una estrategia de tratamiento del tabaquismo en España. *Gac Sanit* 2002;16:308-17.
- Gil López E, Robledo de Dios T, Rubio Colavida JM, Bris Coello MR, Espiga López I, Sáiz Martínez-Acitores I. Prevalencia del consumo de tabaco en los profesionales sanitarios. *Prev Tab* 2000;2: 22-31.
- De Velasco JA, Cosín J, López-Sendón JL, Teresa de E, De Oya M, Sellers G, et al. Nuevos datos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:801-9.
- Van Berkel TF, Boersma H, Roos-Hesselink JW, Erdman RA, Simoons ML. Impact of smoking cessation and smoking interventions in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 1999;20: 1773-82.
- Prevalencia y actitudes entre los médicos y otros profesionales de la salud en España. En: Pardell Alentá H, editor. Manejo del fumador en la clínica. Ars Médica, 2002; p. 29-46.
- Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed 15 years. *Circulation* 1963;28:381-95.
- Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol* 1976;37:269-82.
- Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1976;25;2:1525-36.
- Doll R, Gray R, Hafner B, Peto R. Mortality in relation to smoking: 22 years' observations on female British doctors. *Br Med J* 1980;280:967-71.
- Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by the use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College for Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-92.
- US Department of Health and Human Services. Office of the Surgeon General. The health benefits of smoking cessation. A report of the Surgeon General. DHHS publication N° (CDC):90-8416. Rockville: Department of Health and Human Services, 1990.
- Pasternak RC, Grundy SM, Levy D, Thompson PD. Espectro de factores de riesgo para la arteriopatía coronaria. En: Fuster V, Pearson TA, editor. Riesgo cardiovascular. Barcelona: Medical Trends, 1999, p. 30-1.
- Willett WC, Green A, Stampfer MJ. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987;317:1303-9.
- Beard CM, Kottke TE, Annegers JE, Ballard DJ. The Rochester Coronary Heart Disease Project: effect of cigarette smoking, hypertension, diabetes and steroid estrogen use on coronary heart disease among 40 to 59 year old women, 1960 through 1982. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1471-80.
- Perkins J, Dick TBS. Smoking and myocardial infarction: secondary prevention. *Postgrad Med J* 1985;61:295-300.
- Rigotti NA, Pasternak RC. Cigarette smoking and coronary heart disease. *Cardiol Clin North Am* 1996;14:51-68.
- Jacobs EJ, Thun MJ, Apicella LF. Cigar smoking and death from coronary heart disease in a prospective study of US men. *Arch Intern Med* 1999;159:2413-8.
- Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12419 men and women in The Copenhagen Heart Study. *J Epidemiol Comm Health* 2002;56:702-6.

26. He J, Vuppturi 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;340:920-6.
27. Tunstall-Pedoe H, Brown CS, Woodward M, Tavendale R. Passive smoking by self report and serum nicotine and the prevalence of respiratory and coronary heart disease in the Scottish Heart Health Study. *J Epidemiol Community Health* 1995;49:139-43.
28. Moskowitz WB, Schwart PF, Schiken RM. Childhood passive smoking, race and coronary disease risk: the MCV Twin study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:446-53.
29. Ockene JK, Kuller LH, Svendsen KH, Meilahn E. The relationship of smoking cessation to coronary heart disease and lung cancer in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Public Health* 1990;80:954-8.
30. Rose G, Shipley M. Plasma cholesterol concentration and death from coronary heart disease: 10 years results of the Whitehall Study. *Br Med J* 1986;293:306-7.
31. Serrano M, Madoz E, Ezpeleta I, San Julian B, Amezceta C, Pérez Marco JA, et al. Abandono del tabaco y riesgo de nuevo infarto en pacientes coronarios: estudio de casos y controles anidado. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:445-51.
32. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, Gersh BJ. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *N Engl J Med* 1988;319:1365-9.
33. Herbert WH. Cigarette smoking and arteriographically demonstrable coronary artery disease. *Chest* 1975;67:81:49-52.
34. Escobedo LG, Caspersen CJ. Risk factors for sudden coronary death in the United States. *Epidemiology* 1997;8:175-80.
35. Burke AP, Farb A, Malcolm GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary artery disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-82.
36. Ockene IS. Smoking after acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;87:297-9.
37. Van Domburg RT, Meeter K, Van Berkel DF, Veldkamp RF, Van Herwegen LA, Bogers AJ. Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: a 20 year follow up study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:878-83.
38. Hasdai D, Garrant KN, Grill DE. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:755-61.
39. Gourlay SG, Rundle AC, Barron HV. Smoking and mortality following acute myocardial infarction: results from the National Registry of Myocardial Infarction 2 (NRMI 2). *Nicotine Tob Res* 2002;4:101-7.
40. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-94.
41. Kubota K, Yamaguchi T, Abe Y, Fujiwara T. Effects of smoking on regional cerebral blood flow in neurologically normal subjects. *Stroke* 1983;14:720-4.
42. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB. Cigarette smoking as risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-9.
43. Planas A, Clara A, Marrugat J, Pou JM, De Morner A, Contreras C, et al. Age at onset of smoking is an independent risk factor in peripheral artery disease development. *J Vasc Surg* 2002;35:506-9.
44. Wiseman S, Kenchington G, Dain R, Marsall CE, McCollum CN, Greenhalg RM. Influence of smoking and plasma factors on patency of femoropopliteal vein grafts. *BMJ* 1999;299:643-6.
45. US Department of Education and Welfare: The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. *Cardiovascular Disease*. Rockville: Department of Health and Human Services, 1983.
46. Hoffmann D, Wynder EL. Chemical constituents and bioactivity of tobacco smoke. *IARC Sci Publ* 1986;74:145-65.
47. Wickramatilake HD, Gun RT, Ryan P. Carbon monoxide exposures in Australian workplaces could precipitate myocardial ischaemia in smoking workers with coronary artery disease. *Aust N Z J Public Health* 1998;22:389-93.
48. Celermajer DS, Soronen KE, Georgakopoulos D. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-55.
49. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, Boon NA, et al. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis and cigarette smoking. A mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1411-15.
50. Stafford RS, Becker CG. Cigarette smoking and atherosclerosis. En: Fuster V, Roos R, Topol EJ, editors. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; p. 303-25.
51. Cullen P, Schulte H, Assman G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Munster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J* 1998;19:1632-41.
52. James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:2252-7.
53. López García-Aranda V, García Rubira JC. Tabaco y enfermedad coronaria. *Cardiovascular Risk Factors* 2000;9:408-16.
54. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1006-10.
55. Gottlieb S. Some people are at very low risk from heart disease. *Br Med J* 1999;319:1522.
56. Benowitz N. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 1988;319:1318-30.
57. Tomás L. Efectos del tabaco sobre el sistema cardiovascular en hipertensos. En: López García-Aranda V, editor. *Tabaco, hipertensos y órganos diana*. Barcelona: Espaxs, S.A., 1999; p. 47-53.
58. Taylor B, Oudit GY, Kalman PG, Liu P. Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 1998;14:1129.
59. McBride PE. The health consequences of smoking. *Cardiovascular diseases*. *Med Clin North Am* 1992;76:333-53.
60. Magis D, Geronoz I, Scheen AJ. Smoking, insulin resistance and type 2 diabetes. *Rev Med Liege* 2002;57:575-81.
61. Ockene JK, Shaten BL. Cigarette smoking in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Introduction, overview, method and conclusions. *Prev Med* 1991;20:552-63.
62. 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). *JAMA* 2001;285:2486-97.
63. Schröder H, Marrugat J, Elosua R, Covas MI. Tobacco and alcohol consumption: impact on other cardiovascular and cancer risk factors in a Southern European Mediterranean population. *Br J Nutr* 2002;88:273-81.
64. Barret-Connor E, Tee Khaw K. Cigarette smoking and increased central adiposity. *Ann Inter Med* 1989;111:783-9.
65. Gardner AW, Montgomery PS, Womack CJ, Killewich LA. Smoking history is related to free-living daily activity in claudicants. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:980-6.
66. Lloveras G, Ribas Barba L, Ramon JM, Serra Majem L, Roman Vinas B. Relación del consumo de alimentos y nutrientes con el hábito tabáquico. *Med Clin (Barc)* 2001;116:129-32.
67. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesí M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Girona, Spain, a province with low myocardial infarction disease. *J Epidemiol Community Health* 1988;15:507-15.
68. Li R, Boerwinkle E, Olshan AF, Chambless LE, Pankow JS, Tyroler HA, et al. Glutathione S-transferase genotype as a susceptibility factor in smoking-related coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2000;149:451-62.
69. Wang XL, Cai H, Cranney G, Wilcken DE. The frequency of a common mutation of the methionine synthase gene in the Australian population and its relation to smoking and coronary artery disease. *J Cardiovasc Risk* 1998;5:289-95.
70. Sentí M, Elosua R, Tomas M, Sala J, Masiá R, Ordovas JM, et al. Physical activity modulates the combined effect of a common variant of the lipoprotein lipase gene and smoking on serum triglyceride levels and high-density lipoprotein cholesterol in men. *Hum Genet* 2001;109:385-92.
71. Talmud PJ, Bujac SR, Hall S, Millee GJ, Humphries SE. Substitution of asparagine for aspartic acid residue 9 (D9N) of lipoprotein lipase markedly augments risk of ischaemic heart disease in male smokers. *Atherosclerosis* 2000;149:75-81.
72. Zhang S, Day I, Ye S. Nicotine induced changes in gene expression by human coronary artery endothelial cells. *Atherosclerosis* 2001;154:277-83.
73. Van Schooten FJ, Hirvonen A, Maas LM, DcMol BA, Kleinjans JC, Bell DA, et al. Putative susceptibility markers of coronary artery disease: association between VDR genotype, smoking and aroma-

- tic DNA adduct levels in human right atrial tissue. *FASEB J* 1998;12:1409-17.
74. Wang XL, Wang J, Wilcken DE. Interactive effect of the p53 gene and cigarette smoking on coronary artery disease. *Cardiovasc Res* 1997;35:250-5.
 75. Wang XL, Sim AS, Badenhop RF, McCredie RM, Wilcken DE. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Nat Med* 1996;2:41-5.
 76. Wang X, Rainwater D, VandeBerg J, Mitchell B, Mahaney M. Genetic contributions to plasma total antioxidant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1190-5.
 77. Piedrafita F, Morlander R, Vanasnt G, Orlova E, Pfhal M, Reynolds W. An Alu element in the myeloperoxidase promoter contains a composite SP-1 thyroid hormone-retinoic acid response element. *J Biol Chem* 1996;271:14412-20.
 78. Montgomery HE, Clarkson P, Nowose OM. The acute rise in plasma fibrinogen concentration with exercise is influenced by the 453 polymorphism of the B-fibrinogen gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:386-91.
 79. Sellers EM, Tyndale RF, Fernandes LC. Decreasing smoking behaviour and risk through CYP2A6 inhibition. *Drug Discov Today* 2003;8:487-93.
 80. Fiorore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz ER, et al. Treating tobacco use and dependence. Clinical Practice guideline. Rockville: US Department of Health and Human Services, 2000.
 81. Jiménez-Ruiz CA, Barrueco M, Solano S, Torrecilla M, Domínguez F, Díaz-Maroto JL, et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. *Prev Tab* 2002;4:147-55.
 82. Prochazka J, DiClemente C. Stages and process of self-change of smoking: towards an integrative model of change. *J Clin Psychol* 1983;3:390-5.
 83. Fagerstrom KO, Schnieder N. Measuring nicotine dependence: a review of the FTND. *J Behav Med* 1989;12:159-82.
 84. Jarvis J, Russell MAH. Expired air CO: a simple breath of tobacco smoke intake. *Br Med J* 1980;281:484-5.
 85. Wald NJ, Howard S, Smith PG, Kjeldsen K. Association between atherosclerotic disease and carboxyhaemoglobin levels in tobacco smoke. *Br Med J* 1973;3:761-5.
 86. Silagy C. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Library* N2, Oxford: update software, 2001.
 87. Lancaster T, Tead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Library* N2; Oxford. Update software, 2001.
 88. Jiménez-Ruiz CA, Ayest J, Planchuelo MA, Abégozar R, Torrecilla M, Quintas AM, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Especialistas en Tabaquismo para el tratamiento farmacológico del tabaquismo. *Prev Tab* 2001;3:78-85.
 89. Rigotti N. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002;346:506-12.
 90. Van Berkel TF, Boersma H, De Baquer D, Deckers JW, Wood D. Registration and management of smoking behaviour in patients with coronary heart disease. The EUROSPÍRE survey. *Eur Heart J* 1999;20:1630-7.
 91. Mangas A, Biedma D, Macias A, Barba A. El tabaco como factor de riesgo vascular. *Medidas terapéuticas. Clin Invest Arterioscl* 2001;13:122-8.
 92. Richmond RI, Kehoe LA, Webster IW. Multivariate models for predicting abstention following intervention to stop smoking by general practitioners. *Addiction* 1993;88:1127-35.
 93. Lightwood JM, Glantz SA. Short-term economic and health benefits of smoking cessation. *J Am Col Cardiol* 1997;36:1089-96.
 94. Weinstein MC, Stason WB. Cost-effectiveness of interventions to prevent or treat coronary heart disease. *Annu Rev Public Health* 1986;76:1009-13.
 95. US Dept of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation. A report of the Surgeon General. USDHHS, Centers for Disease Control. Office of Smoking and Health. 1990. DHHS Publication (CDC) 90-8416.
 96. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:253-61.
 97. Toledo J. Planes de tabaquismo: una realidad. *Prev Tab* 2002; 4:117-9.